

4325

**AGENT ENHANCING LIPID-LOEWERING EFFECT****Publication number:** WO2005051382**Publication date:** 2005-06-09**Inventor:** MORITANI HIROSHI (JP); SUGA AKIRA (JP); MIURA MASANORI (JP); KUBOTA HIDEKI (JP); SASUGA DAISUKE (JP)**Applicant:** YAMANOUCHI PHARMA CO LTD (JP); MORITANI HIROSHI (JP); SUGA AKIRA (JP); MIURA MASANORI (JP); KUBOTA HIDEKI (JP); SASUGA DAISUKE (JP)**Classification:**

**- International:** A61K31/366; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/437; A61K31/438; C07D405/10; C07D471/04; A61K31/366; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/4353; A61K31/438; C07D405/00; C07D471/00; (IPC1-7): A61K31/438; C07D405/10; C07D471/04; C07D519/00; A61K31/403; A61K31/366; A61K31/40; A61K31/437; A61K45/00

**- European:** A61K31/366; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/437; A61K31/438; C07D405/10; C07D471/04

**Application number:** WO2004JP17899 20041125**Priority number(s):** JP20030398273 20031128**Cited documents:**

JP2002155080  
WO0071502  
JP10036349  
JP8225526  
JP2002155083  
more >>

[Report a data error here](#)**Abstract of WO2005051382**

It is intended to provide a drug which has an excellent effect of inhibiting the secretion of apoB-related lipoproteins and enhances the lipid-lowering effect of another lipid-lowering agent, i.e., an agent enhancing lipid-lowering effect. It is found out that a derivative having tetrahydropyran represented by the following general formula (I): (I) wherein each symbol is as defined in the description; has a potent activity of inhibiting the secretion of apoB-related lipoproteins and can enhance the lipid-lowering effect of another lipid-lowering agent, when used together with such an agent. When used together with another lipid-lowering agent, the above drug is useful as an agent enhancing lipid-lowering effect for familial hypercholesterolemia and a remedy for intractable hyperlipemia with the coincidence of diabetes.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005年6月9日 (09.06.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/051382 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/403, 31/40, 31/366, 45/00,  
31/437 // 31/438, C07D 405/10, 471/04, 519/00

3058585 茨城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式  
会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/017899

(74) 代理人: 森田 拓 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒  
1748612 東京都板橋区蓮根三丁目1 7 番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004年11月25日 (25.11.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NL,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2003-398273  
2003年11月28日 (28.11.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内  
製薬株式会社 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL  
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本  
町二丁目3 番1 1号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

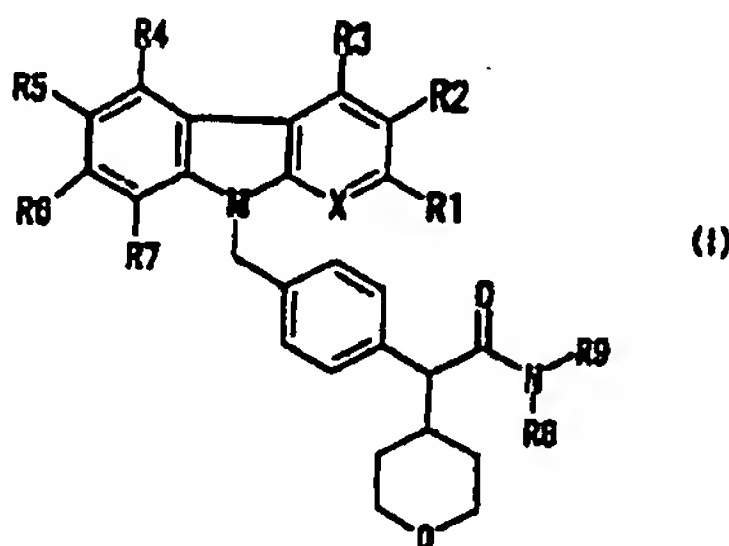
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 盛谷 浩史 (MORI-  
TANI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸  
が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 須賀 亮  
(SUGA, Akira) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つくば市御幸  
が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 三浦 理  
憲 (MIURA, Masanori) [JP/JP]; 〒3058585 茨城県つく  
ば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).  
久保田 秀樹 (KUBOTA, Hideki) [JP/JP]; 〒3058585 茨  
城県つくば市御幸が丘2 1 山之内製薬株式会社内  
Ibaraki (JP). 流石 大輔 (SASUGA, Daisuke) [JP/JP]; 〒

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AGENT ENHANCING LIPID-LOEWING EFFECT

(54) 発明の名称: 脂質低下作用増強剤



(57) Abstract: It is intended to provide a drug which has an excellent effect of inhibiting the secretion of apoB-related lipoproteins and enhances the lipid-lowering effect of another lipid-lowering agent, i.e., an agent enhancing lipid-lowering effect. It is found out that a derivative having tetrahydropyran represented by the following general formula (I): (I) wherein each symbol is as defined in the description; has a potent activity of inhibiting the secretion of apoB-related lipoproteins and can enhance the lipid-lowering effect of another lipid-lowering agent, when used together with such an agent. When used together with another lipid-lowering agent, the above drug is useful as an agent enhancing lipid-lowering effect for familial hypercholesterolemia and a remedy for intractable hyperlipemia with the coincidence of diabetes.

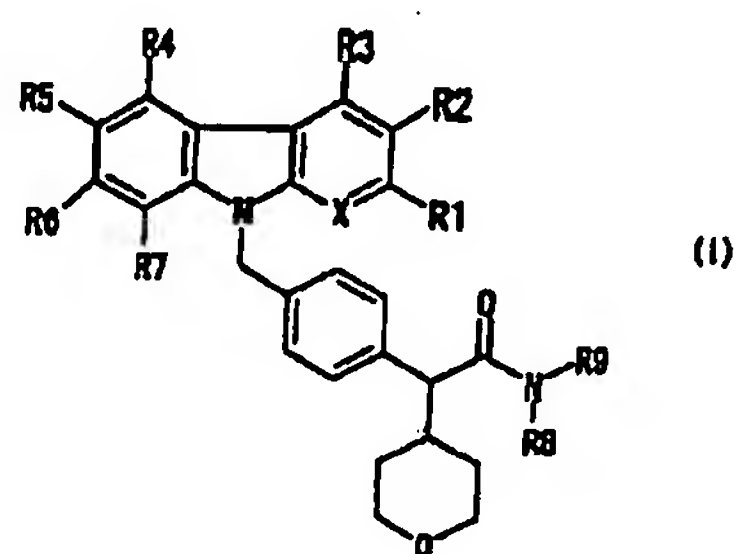
[続葉有]



## (57) 要約:

本発明の目的は、優れたアポB関連リポプロテインの分泌阻害作用を有し、他の脂質低下剤の脂質低下作用を増強する薬剤、即ち脂質低下作用増強剤の提供である。

下記一般式 (I)



(式中の記号は請求の範囲に記載のとおりである。) で示されるテトラヒドロピランを有する誘導体が強いアポB関連リポプロテイン分泌阻害活性を有し、他の脂質低下剤と共に用いることにより、その脂質低下作用を増強できることを見出し、本発明を完成した。

本発明の医薬は、他の脂質低下剤と同時に用いられることにより、脂質低下作用増強剤として家族性高コレステロール血症や、糖尿病を合併した難治性高脂血症の治療剤として有用である。

## 明細書

## 脂質低下作用増強剤

## 技術分野

本発明は、アポB関連リポプロテイン分泌阻害作用を有するテトラヒドロピラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする他の脂質低下剤の新規な脂質低下作用増強剤に関する。

## 背景技術

高脂血症は、糖尿病、高血圧、喫煙などとともに虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の危険因子の一つであり、その改善は当該疾患の治療において有効である[JAMA. 1986;256:2835-2838、 JAMA. 1986;256:2823-2828、 JAMA. 1993;269:3015-3023]。高コレステロール血症は動脈硬化の危険因子として冠動脈疾患の原因となり、高トリグリセライド血症も心筋梗塞等の虚血性心疾患の原因の一つと考えられている。従って、高脂血症の治療には血中コレステロール及びトリグリセライドを低下させることが望ましい。高脂血症の治療薬としては、これまでに、HMG-CoA還元酵素阻害剤（特にスタチン系薬剤）、陰イオン交換樹脂製剤及びプロブコールなどが主に血液中コレステロールを低下させる薬剤として、一方フィブラートやニコチン酸製剤が主に血液中のトリグリセライドを低下させる薬剤として臨床で用いられている。

小腸で吸収されたコレステロールは、小腸上皮細胞の粗面小胞体内でアポ蛋白B（アポB）、リン脂質及びトリグリセライドとともにカイロミクロン複合体を形成し、リンパ管を経由して血液中に分泌され、肝臓等の組織に運ばれる。また、肝臓で合成されたコレステロールは、肝細胞の粗面小胞体内でアポB、リン脂質及びトリグリセライドとともにVLDL（超低密度リポ蛋白）複合体を形成し、血液中に分泌され、LDL（低密度リポ蛋白）に形を変えて他の組織に運ばれる[New England Journal of Medicine. 1983;309:288-296]。

ここでアポBには、アポB-100、アポB-48の二つの分子種があり、これらは細胞内の粗面小胞体上で合成される。肝臓細胞においてはアポB-100、小腸細胞においてはアポB mRNA editingによりアポB-48が合成され、それぞれVLDL、カ

イロミクロンの構造アポ蛋白となる。滑面小胞体で合成されたコレステロールエステル、トリグリセライドなどがMTPにより転送され、小胞体内でアポBと結合し未成熟リポ蛋白を形成する。この未成熟リポ蛋白はさらなる脂質負荷、ゴルジ体での糖鎖負荷などの過程を経て成熟リポ蛋白となり細胞外に分泌される[Biochem. Biophys. Acta. 1999;1440:1-31、Biochem. Biophys. Acta. 1997;1345:11-26]。

従って小腸及び／または肝臓から血液中へのアポBを構成成分とするアポB関連リポ蛋白（カイロミクロン、VLDL、LDLの総称）の分泌を阻害する化合物は、血液中のコレステロール及びトリグリセライドを低下させることが可能である。

従来、脂質低下剤は世界中で広く用いられているが、その中でもスタチン系薬剤は、高脂血症治療薬シェアの約80～90%を占め、高コレステロール血症の第一選択薬として、その安全性・有効性が確立された薬剤である。

しかしながら、スタチン系の薬剤で目標値までコレステロールを下げられるのは、患者の60%と言われており、家族性高コレステロール血症などの重症高脂血症に対してはその効果は充分ではない。また、一部のスタチン系薬剤では用量増加に伴う副作用（肝酵素上昇等）発現も報告されている（Clinics in Liver Disease. 2003;7:415-433）。

一方、フィブレート系薬剤も高脂血症治療剤として広く用いられており、核内受容体のPPAR $\alpha$ を介して様々な遺伝子発現を調節することが知られている。フィブレート系薬剤による血中脂質の変動としては、TG低下作用、HDL-C上昇作用が認められている。また細胞内脂質代謝への影響として、脂肪酸 $\beta$ 酸化系酵素を誘導することが知られているが、LDL-C低下作用は弱い。

また、高脂血症は、糖尿病などの基礎疾患を有する場合も多く、このような場合には、従来の脂質低下剤による効果は不十分である。例えば、糖尿病患者に合併する高脂血症ではVLDL合成が促進され、リポ蛋白リパーゼ(LPL)活性の低下も伴い、血清トリグリセライド(TG)が増加する。このため、このような疾患に対してはスタチン系薬剤よりもフィブレート系薬剤が用いられる。これはフィブレート系薬剤によって肝臓におけるTG合成が抑制されるほか、LPLが活性化されてVLDLやその中間代謝産物であるレムナントの加水分解が促進されるためである。

しかし、その結果としてレムナントから転化したLDLの増加が懸念されるため、や



はり治療効果は十分ではない(Medical tribune 2001 年 5 月 10 日 (VOL.34 NO.19) p.14)。

このため、スタチン系薬剤とフィブレート系薬剤との併用が試みられているが、副作用として横紋筋融解症を発症しやすく、投与には慎重な注意が必要である (Current Therapy vol. 19 No.6 53-56, 1999)。

従って従来の脂質低下剤の作用増強作用を有する安全な薬剤の創製が求められている。

アポB関連リポプロテインの生成及び／または分泌阻害剤としては、特許文献 1 又は特許文献 2 に開示のシクロアルカノールインドール及びシクロアルカノールアザインドール誘導体等のアミド型化合物が報告され、ピリドインドール若しくはカルバゾール環中の窒素原子がカルバモイルメチル置換ベンジルで置換された誘導体が開示されている。特許文献 1 の実施例 5 に記載された化合物は Implitapide (Bay-13-9952) として臨床段階に進んだ化合物である。その他にも、特許文献 3 及び 4 に開示のヒドラジド誘導体の他、様々な化合物が報告されているが、カルバモイルメチルのメチル部分がテトラヒドロピランで置換された化合物を他の脂質低下剤の作用増強剤として用いることはこれまでに報告がない。

【特許文献 1】

特開平 8-225526 号

【特許文献 2】

特開平 10-45759 号

【特許文献 3】

国際公開パンフレット W000/71502

【特許文献 4】

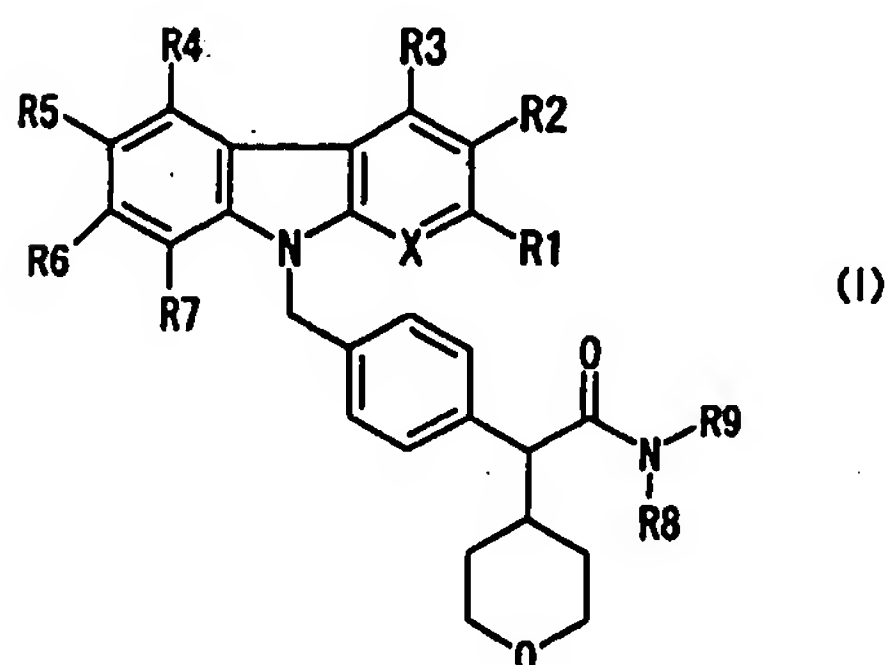
国際公開パンフレット W001/74817

本発明の目的は、優れたアポB関連リポプロテインの分泌阻害作用を有する他の脂質低下剤の脂質低下作用を増強する薬剤、即ち脂質低下作用増強剤として用いられる医薬を提供することである。

## 発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を行ったところ、強いアポB関連リポタンパク質分泌阻害活性を有するテトラヒドロピランを有する誘導体を、他の脂質低下剤と共に用いることにより、その脂質低下作用を増強できることを見だし、以下の本発明を完成した。

(1) 下記一般式 (I) で示されるテトラヒドロピラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する他の脂質低下剤と共に投与される脂質低下作用増強剤。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$R^1$  及び  $R^3$  : 同一又は異なって、H、又は低級アルキル

$R^2$  : H、ハロゲン、 $R^4$ -低級アルキル、又は  $R^{20}O-CO-$

$R^4$  : H、 $R^{21}O-CO-$ 、 $R^{22}R^{23}N-$ 、 $R^{24}R^{25}N-CO-$ 、 $R^{26}O-$ 、シアノ、又は置換されてもよいヘテロ環-

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異なって、H、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アルキル- $O-$ 、 $R^{21}O-CO-$ 低級アルキル、 $R^{27}-CO-$ 、又は  $R^{28}R^{29}N-S(O)_2-$

$R^8$  及び  $R^9$  : 同一又は異なって、H、低級アルキル、 $R^{30}$ -低級アルキル、 $R^{31}R^{32}N-$ 、置換されてもよいヘテロ環、又は  $R^{33}R^{34}R^{35}C-$

但し、 $R^8$  及び  $R^9$  は一体となって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよい。

X : N、又は  $CR^{36}$

$R^{20}$ 、 $R^{22}$  乃至  $R^{26}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{35}$ 、及び  $R^{36}$  : 同一又は異なって、H、又は低級アルキル

$R^{21}$  : H、低級アルキル、又はアリール-低級アルキル

$R^{27}$ : HO-, 低級アルキル-, 又は置換されてもよいヘテロ環-

$R^{30}$ : 置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロ環-, 又は低級アルキル-  
O-

$R^{31}$ : 置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロ環-

$R^{33}$ : HO-低級アルキル-, 又は置換されてもよいヘテロ環-低級アルキル-

$R^{34}$ : 置換されてもよいアリール)

(2) 他の脂質低下剤が、以下に示される群から選択される前記(1)記載の剤;

(a) HMG-CoA還元酵素阻害剤

(b) アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素 (ACAT) 阻害剤

(c) コレステロール吸収阻害剤

(d) ニコチン酸製剤

(e) フィブレート系薬剤

(f) 胆汁酸吸着剤

(g) (a) ~ (f) 以外に高脂血症の治療に用いられる薬剤。

(3) 他の脂質低下剤がHMG-CoA還元酵素阻害剤又はフィブレート系薬剤から選択される薬剤である上記(2)記載の剤。

(4) HMG-CoA還元酵素阻害剤がスタチン系薬剤である上記(3)記載の剤。

(5) 脂質低下作用が non-HDL コレステロールである上記(1)記載の剤。

(6) 脂質低下作用がトリグリセライドである上記(1)記載の剤。

(7) HDL コレステロール低下を伴わないの上記(1)記載の剤。

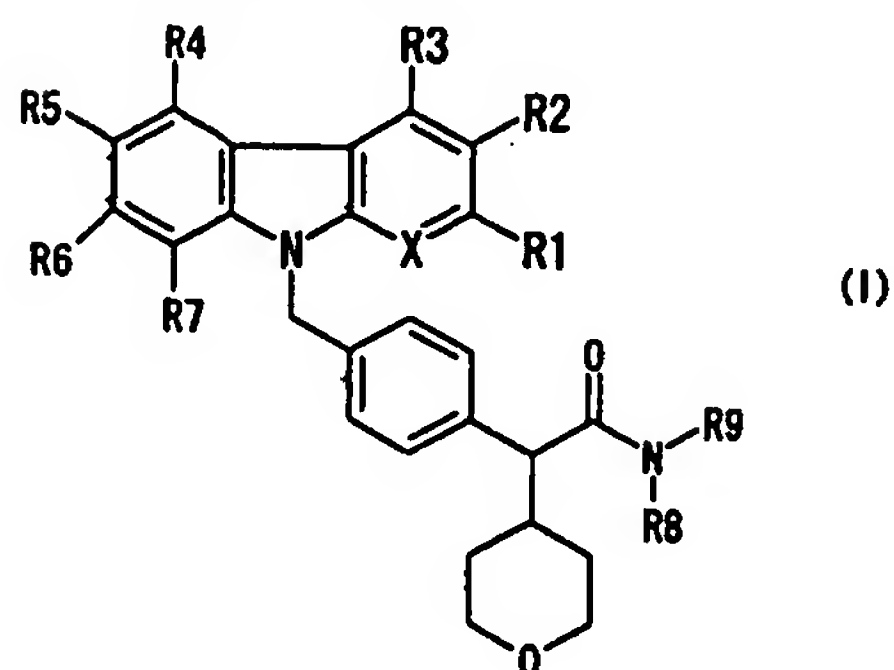
(8) 3-(2, 4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキソ-2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル)プロピオン酸又はその製薬学的に許容される塩である上記(1)乃至(7)記載の剤。

(9) 上記(1)記載の剤、及び他の脂質低下剤をそれぞれ別個に包装したものを組み合わせて包装したキット。

(10) 下記一般式(I)で示されるテトラヒドロピラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を他の脂質低下剤と共に投与するこ



とによる脂質低下作用を増強する方法。



(式中の記号は、前記と同様である。)

好ましくは、一般式 (I) において、 $R^8$  及び  $R^9$  は一体となって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよい。

更に好ましくは、 $R^8$  及び  $R^9$  は一体となって置換されてもよい飽和ヘテロ環を形成してもよい。

#### 図面の簡単な説明

【図 1】実施例 1 における製造例 18 の化合物とアトルバスタチンの単独及び併用投与による血漿コレステロール低下作用の比較を示すグラフ

【図 2】実施例 1 における製造例 18 の化合物とアトルバスタチンの単独及び併用投与によるトリグリセライド低下作用の比較を示すグラフ

【図 3】実施例 1 における製造例 18 の化合物とシンバスタチンの単独及び併用投与による血漿コレステロール低下作用の比較を示すグラフ

【図 4】実施例 1 における製造例 18 の化合物とシンバスタチンの単独及び併用投与によるトリグリセライド低下作用の比較を示すグラフ

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明について更に説明すると、次の通りである。

一般式 (I) で示される化合物について更に説明すると、次の通りである。

本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

「低級アルキル」とは、 $C_{1-6}$  アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、

プロピル、イソプロピル、*t*-ブチルなどのC<sub>1-4</sub>アルキル、さらに好ましくはC<sub>1-3</sub>アルキルである。

「アリール」とは、炭素数6～14個の1-3環系芳香族炭化水素環基であり、好ましくは、フェニル、ナフチル、アントラニルである。

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子があげられる。

「ハロアルキル」とは、前述の低級アルキルの任意の水素原子が上記ハロゲンに置換した基であり、好ましくは、トリフルオロメチルなどが挙げられる。

「ヘテロ環」は、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至3個を含む「飽和ヘテロ環」及び「不飽和ヘテロ環」を意味する。

「不飽和ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至3個を含む縮合してもよい5又は6員不飽和ヘテロ環基を意味し、芳香族ヘテロ環を含む。好ましくは、ピロール、3-ピロリン、3,6-ジヒドロピリミジン、3,6-ジヒドロピリジン、ピリジン、フラン、チアゾール、チオフェン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリミジン、ピリダジン等であり、更に好ましくは窒素原子1乃至2個を含む5又は6員単環不飽和ヘテロ環である。

「飽和ヘテロ環」は、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選択されるヘテロ原子1乃至3個を含むベンゼン環と縮合してもよい3～10員飽和ヘテロ環を意味する。該飽和ヘテロ環には、スピロ環を形成するもの及び架橋を有するものも含まれる。具体的には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、アゼピン、ジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、チアゾリジン、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン、イソインドリン、ジヒドロイソインドール、テトラヒドロイソキノリン、2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプタン、テトラヒドロピランが挙げられる。好ましくは、4～7員の飽和ヘテロ環である。

「R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は一体となって置換されてもよいヘテロ環」とは、上記ヘテロ環のうち、環中のヘテロ原子として窒素原子を少なくとも1個を有するヘテロ環を意味する。好ましくは、環中のヘテロ原子として窒素原子1乃至2個を有する5又は6員飽和又は不飽和ヘテロ環であり、これらのヘテロ環は低級アルキル、低級アルキレン、ハロゲンで置換されてもよいアリール、シクロアルキル、及びピリジルから選択される基で置換されてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい。

$R^4$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{33}$ における「置換されてもよいヘテロ環」、及び $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{34}$ における「置換されてもよいアリール」の置換基は、当該分野で慣用される1乃至3個の置換基であり、好ましくは以下に示されるA群から選択される基である。

A群：ハロゲン、オキソ、(OHで置換されてもよい)低級アルキル、(低級アルキル- $O$ -で置換されてもよい)ハロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル-低級アルキル、(ハロゲンで置換されてもよい)アリール、アリール-低級アルキル、ヘテロ環基、ヘテロ環-低級アルキル、 $HO-$ 、低級アルキル- $O-$ 、[OHで置換されてもよい低級アルキル]- $O-$ 低級アルキル、低級アルキル- $O-$ 低級アルキル- $CO-$ 、低級アルケニル- $O-$ 、低級アルキニル- $O-$ 、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $O-$ 、アリール- $O-$ 、アリール-低級アルキル- $O-$ 、ヘテロ環- $O-$ 、ヘテロ環-低級アルキル- $O-$ 、低級アルキル- $S(O)_m-$ 、( $m: 0, 1$ または $2$ 。以下同様)、低級アルキル- $S(O)_m-$ 低級アルキル、低級アルケニル- $S(O)_m-$ 、低級アルキニル- $S(O)_m-$ 、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $S(O)_m-$ 、アリール- $S(O)_m-$ 、アリール-低級アルキル- $S(O)_m-$ 、ヘテロ環- $S(O)_m-$ 、ヘテロ環-低級アルキル- $S(O)_m-$ 、低級アルキル- $O-CO-$ 、低級アルケニル- $O-CO-$ 、低級アルキニル- $O-CO-$ 、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $O-CO-$ 、アリール- $O-CO-$ 、アリール-低級アルキル- $O-CO-$ 、ヘテロ環- $O-CO-$ 、ヘテロ環-低級アルキル- $O-CO-$ 、 $-COOH$ 、 $HOOC-$ 低級アルキル、 $HOOC-$ 低級アルキル- $O-$ 、低級アルキル- $CONR^x-$  ( $R^x$ は、同一又は異なってH、低級アルキルを意味する。以下同様。)、低級アルキル- $CONR^x-$ 低級アルキル、 $R^xR^yN-$  ( $R^y$ は、同一又は異なってH、低級アルキルを意味する。以下同様。)、 $R^xR^yN-$ 低級アルキル、 $R^xR^yN-CO-$ 、 $R^xR^yN-CO-$ 低級アルキル、 $HCO-$ 、低級アルキル- $CO-$ 、低級アルケニル- $CO-$ 、低級アルキニル- $CO-$ 、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $CO-$ 、アリール- $CO-$ 、アリール-低級アルキル- $CO-$ 、ヘテロ環- $CO-$ 、ヘテロ環-低級アルキル- $CO-$ 、 $HCS-$ 、低級アルキル- $CS-$ 、低級アルケニル- $CS-$ 、低級アルキニル- $CS-$ 、 $C_{3-8}$ シクロアルキル- $CS-$ 、アリール- $CS-$ 、アリール-低級ア

ルキル-CS-、ヘテロ環-CS-、ヘテロ環-低級アルキル-CS-、低級アルキル-O-CO-CO-、HCO-O-、低級アルキル-CO-O-、低級アルケニル-CO-O-、低級アルキニル-CO-O-、 $C_{3-8}$ シクロアルキル-CO-O-、アリール-CO-O-、アリール-低級アルキル-CO-O-、ヘテロ環-CO-O-、ヘテロ環-低級アルキル-CO-O-、アリール-低級アルキル-O-CO-、ヘテロ環-O-CO-が挙げられる。

より好ましくは以下のB群で示される基から選択される基である。

B群：ハロゲン、オキソ、OHで置換されてもよい低級アルキル、（低級アルキル-O-で置換されてもよい）ハロアルキル、低級アルケニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル-低級アルキル、（ハロゲンで置換されてもよい）アリール、アリール-低級アルキル、ヘテロ環基、-OH、低級アルキル-O-、[OHで置換されてもよい低級アルキル]-O-低級アルキル、低級アルキル-O-低級アルキル-CO-、低級アルキル-S(O)<sub>m</sub>-、低級アルキル-S(O)<sub>m</sub>-低級アルキル、低級アルキル-O-CO-、HOOC-低級アルキル、HOOC-低級アルキル-O-

$R^*R^*N-CO-$ 、 $R^*R^*N-CO-$ 低級アルキル、 $R^*R^*N-$ 低級アルキル、低級アルキル-CO-、アリール-低級アルキル-O-CO-、ヘテロ環-O-CO-である。

「 $C_{3-8}$ シクロアルキル」とは、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキサンが挙げられる。好ましくは炭素数3～6、特に好ましくは炭素数4乃至6のシクロアルキルである。

「製薬学的に許容される塩」としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることが出来る。

塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウ

ム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メグルミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トロメタミン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

また、本発明の医薬の有効成分である化合物には、化合物（I）及びその塩の各種水和物、溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

更に本発明の有効成分である化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。本発明の有効成分である化合物の薬理学的に許容されるプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161 (1985)に記載されている基や、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻 分子設計163頁から198頁に記載されている基が挙げられる。具体的には、加水分解、加溶媒分解により又は生理学的条件の下で本発明の1級アミン、又は2級アミン、OH、COOH等に変換できる基であり、例としてはOH基のプロドラッグとしては、例えば—OC(O)—[置換されてもよい低級アルキル]—C(O)OR（RはH又は低級アルキルを示す、以下同様）、—OC(O)—[置換されてもよい低級アルケニレン]—C(O)OR、—OC(O)—[置換されてもよいアリール]、—OC(O)—低級アルキル—O—低級アルキル—C(O)OR、—OC(O)—C(O)R、—OC(O)—[置換されてもよい低級アルキル]、—OSO<sub>2</sub>—[置換されてもよい低級アルキル]—C(O)OR、—O—フタリジル、5—メチル—1,3—ジオキソレン—2—オン—4—イル—メチルオキシ等が挙げられる。

前記一般式（I）において、R<sup>2</sup>がR<sup>8</sup>—低級アルキル—であり、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が同一又は異なって、H、又はハロゲンであり、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が同一又は異なって、H、低級アルキル、或いはR<sup>30</sup>—低級アルキル—であるか、又はR<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が一体となって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよく、且つXがNである上記一般式（I）で示されるテトラヒドロピラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする剤が好ましい。

特に、3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸；3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキソ-2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-b]インドール



-3-イル)プロパン酸 ; 3-(9-{4-[(S)-(ベンジルカルバモイル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸 ; 3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-(ジメチルカルバモイル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸 ; 3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-モルフォリン-4-イル-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸 ; 3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸 ; 3-(9-{4-[(S)-2-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸 ; 3-(9-{4-[(S)-2-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸から選択される化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする脂質低下作用増強剤が好ましい。

本発明と組み合わせて用いられる他の脂質低下剤としては以下の薬剤から選択される1種又は2種以上の脂質低下剤が挙げられる。

(a) HMG-CoA還元酵素阻害剤 : スタチン系薬剤が好ましく、具体的にはプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン等が更に好ましい。

(b) アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素 (ACAT) 阻害剤 : 好ましくはメリナミド (Melinamide) が挙げられる。

(c) コレステロール吸収阻害剤 : 好ましくはコレステラミン (Cholestyramine) 、コレステポール (Colestipol) 等の陰イオン交換樹脂製剤、エゼチミベ (Ezetimibe) 等が挙げられる。

(d) ニコチン酸製剤 : 好ましくはニセリトロール、ニコモール、又はニコチン酸トコフェロール等が挙げられる。

(e) フィブラート系薬剤 : 好ましくはフェノフィブラート、クロフィブラート、クリノフィブラート、シンフィブラート、ブザフィブラート、ゲムフィブロジル等が挙げら

れる。

(f) 胆汁酸吸着剤：好ましくはアバレリックス (abalelix) 等が挙げられる。

(g) (a) ~ (f) 以外に高脂血症の治療に用いられる薬剤：好ましくはプロブコール、フォスファチジルコリン、リボフラビン酪酸エステル、エラスターゼ、イコサペント酸エチル、デキストラン硫酸ナトリウムその他、ポリエノスファチジルコリン、ソイステロール、ガンマ・オリザノール、パンテチン、ウルソデオキシコール酸等が挙げられる。

特に、3-(2, 4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキソ-2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル)プロピオン酸又はその製薬学的に許容される塩と上記(a) ~ (g)に示される他の脂質低下剤との組み合わせが好ましい。

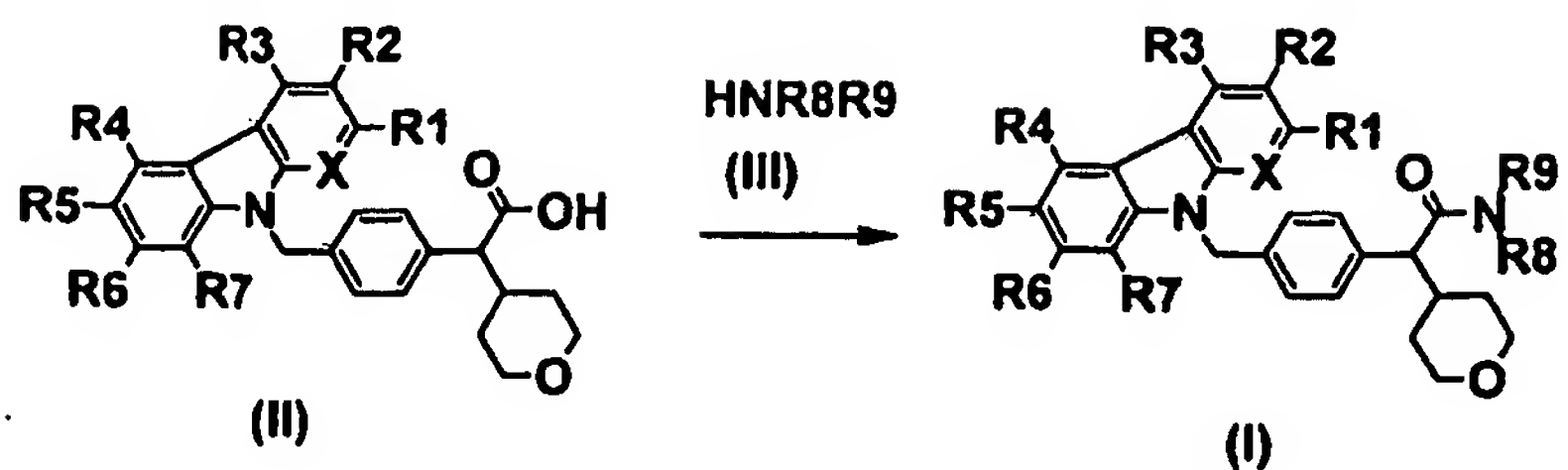
本発明の有効成分である化合物のうち、R<sub>2</sub>がHO-CO-低級アルキルである化合物は、薬物代謝酵素cytochromeP450(CYP)に対する阻害作用、特にCYP3A4に対する阻害作用が弱く、副作用の少ない化合物であるため、他剤との併用に特に有用である。なお、CYP3A4に対する阻害作用は、WO02/44179のp16 9 ~ 22行目に記載されている方法を用いて確認した。

## 製造法

化合物(I)は、置換基の種類に応じて以下の第1から第6製法に示す方法を適宜選択することにより合成出来る。また、化合物(I)が光学活性体である場合も、以下に記載の反応条件を適切に選択することにより、製造途中でのラセミ化の問題なく後述の光学活性な化合物(XVII\*)を用いて化合物(I)を合成することが出来る。

製法中の原料化合物の調製方法については、国際公開パンフレット WO03/101983 を参照することにより合成出来る。

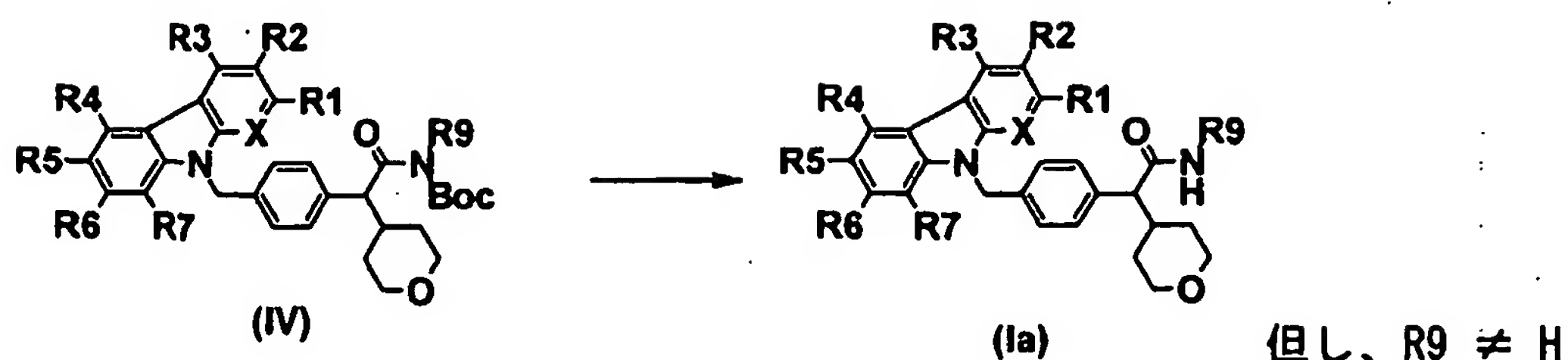
## 第1製法



化合物(I)は、化合物(II)で示すカルボン酸化合物と化合物(III)で示すアミン化合物を縮合反応に付すことにより合成出来る。反応は、通常反応に影響を及ぼさない有機溶媒中、縮合剤の存在下、室温下或いは加温下にて行われる。かかる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC・HCl)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPCI)等が挙げられる。また、本反応は塩基の存在下に行われても良く、かかる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU)等が挙げられる。また、本反応は、活性化剤の存在下に行われても良く、かかる活性化剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ヒドロキシフタルイミド(HOPht)等が挙げられる。化合物(II)と(III)は、等モル量或いは一方をやや過剰量用い、縮合剤及び塩基或いは活性化剤は、化合物(II)または(III)に対して、1乃至2当量用いることが好ましい。

或いは、化合物(I)は、上記縮合剤を用いる反応ではなく、化合物(II)を塩化チオニルやオキサリルクロライドと反応させることにより導かれる酸クロライドや、クロロギ酸エチルやクロロギ酸イソプロピルと反応させることにより導かれる混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後に、上述と同様の塩基の存在下に化合物(III)と反応させることにより合成することも出来る。

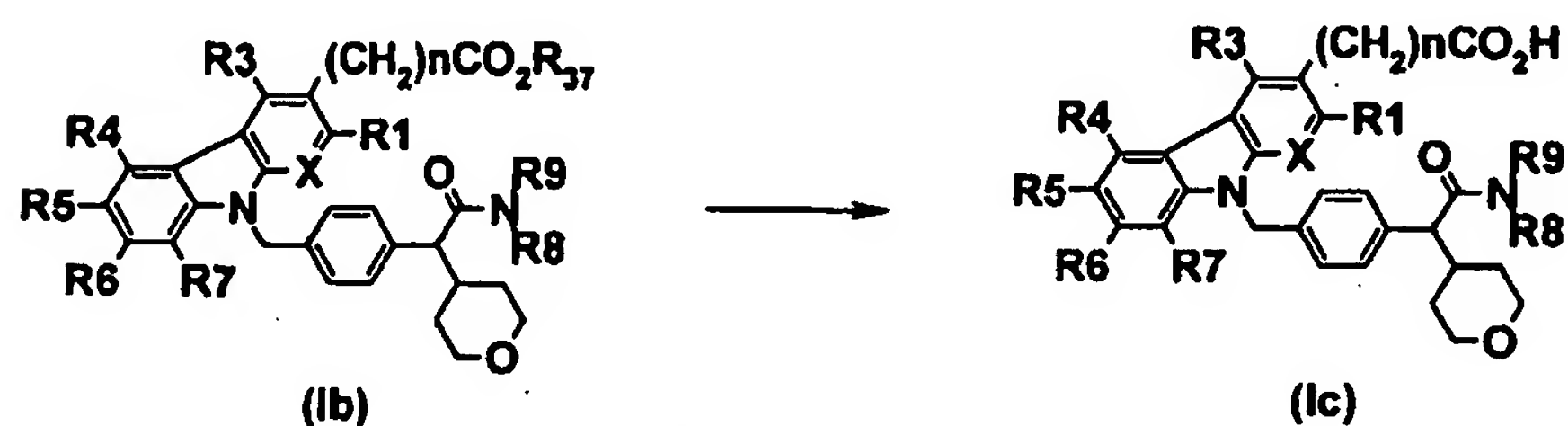
## 第2 製法



化合物(I)中、二級アミド化合物(Ia)は、アミド部が *tert*-ブトキシカルボニル基(Boc 基)により保護されている化合物(IV)の脱保護反応により合成出来る。反応は通常反応に影響しないジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなどの有機溶媒中、塩酸或いはトリフルオロ酢酸等の酸の存在下に、室温乃至は加温下に行うことが出来る。

化合物(I)のうちの一部の化合物は、上述の第1及び第2製法の如くして得られる化合物の置換基を、更に目的とする置換基へ変換することによって合成することが出来る。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば以下に示す第3製法から第6製法の如く実施することが出来る。

### 第3製法

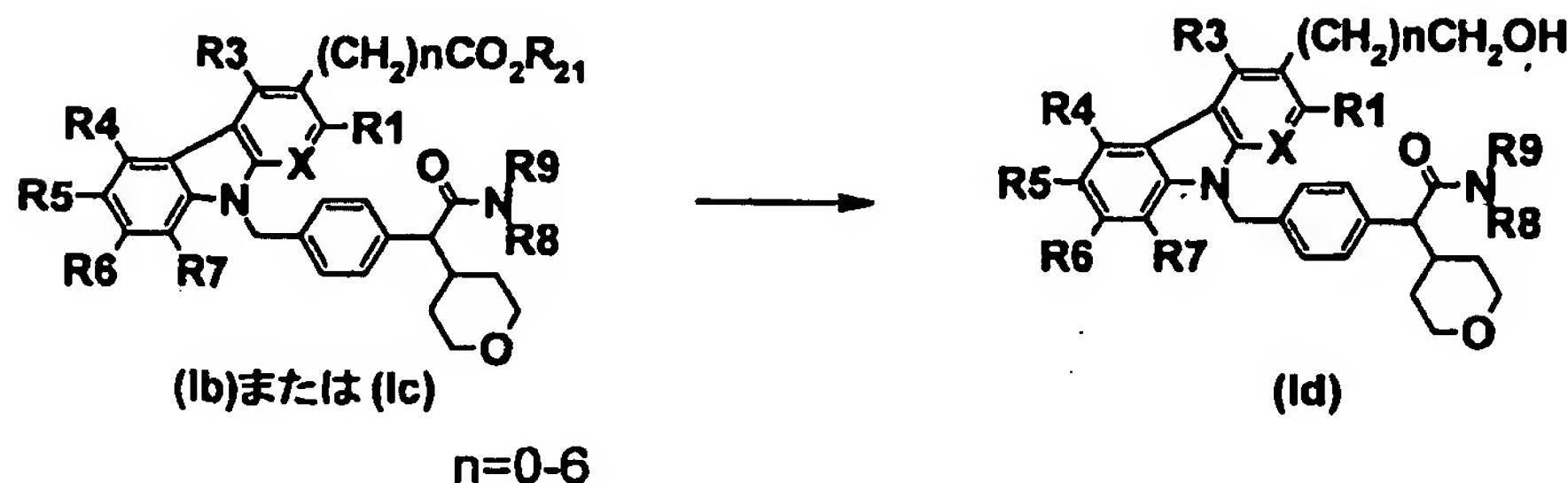


$n=0-6$ , R37:低級アルキルまたはベンジル

化合物(I)中、カルボン酸化合物(Ic)は、第1製法により合成可能なエステル化合物(Ib)の加水分解反応により合成することが出来る。R37が低級アルキル基の場合、反応は、通常反応に関与しないメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒及び水との混合溶媒中、塩基または酸を等量或いは過剰量用いて室温または加温下にて行われる。かかる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の無機塩基が、また酸としては塩酸、硫酸、臭化水素酸等が用いられる。また、R37がベンジル基の場合には、ベンジルエステル体(Ib)の加水素分解反応によりカルボン酸化合物(Ic)を得ることが出来る。反応は通常反応に関与しない有機溶媒、例えばエタ

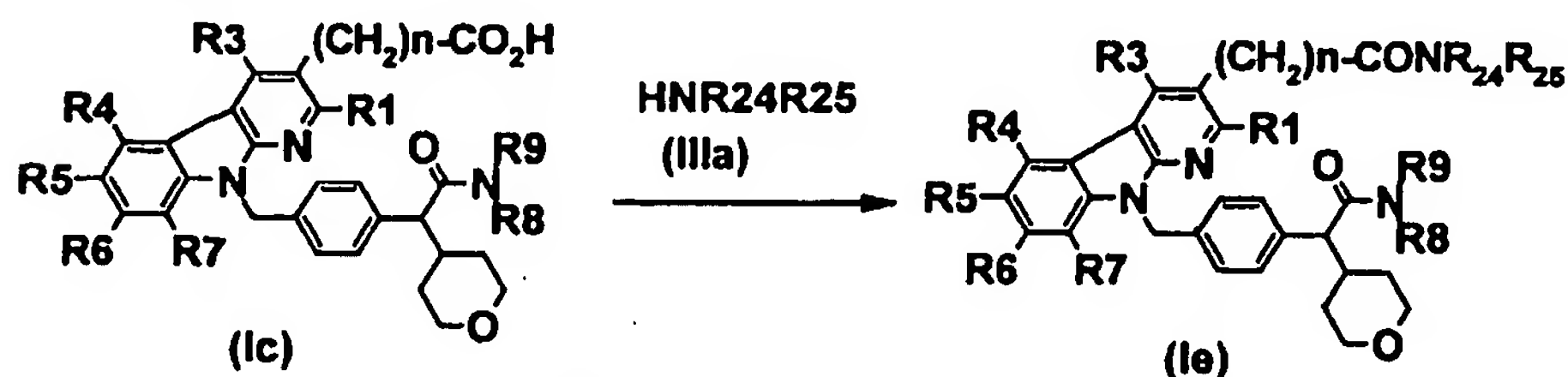
ノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、酢酸等中、水素ガス雰囲気下に、パラジウム炭素等の金属触媒の存在下に室温にて行われるのが好ましい。

#### 第4製法



化合物(I)中、アルコール化合物(Id)は、第1製法により合成可能なエステル化合物(Ib)或いは第2製法により合成可能なカルボン酸化合物(Ic)の還元反応により合成出来る。反応は、通常反応に関与しない有機溶媒中、適当な還元剤の存在下を実施することが出来る。かかる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンなどが挙げられる。適当な還元剤としては、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられる。還元剤は、化合物(Ib)または(Ic)に対して、1乃至2当量用いることが好ましい。

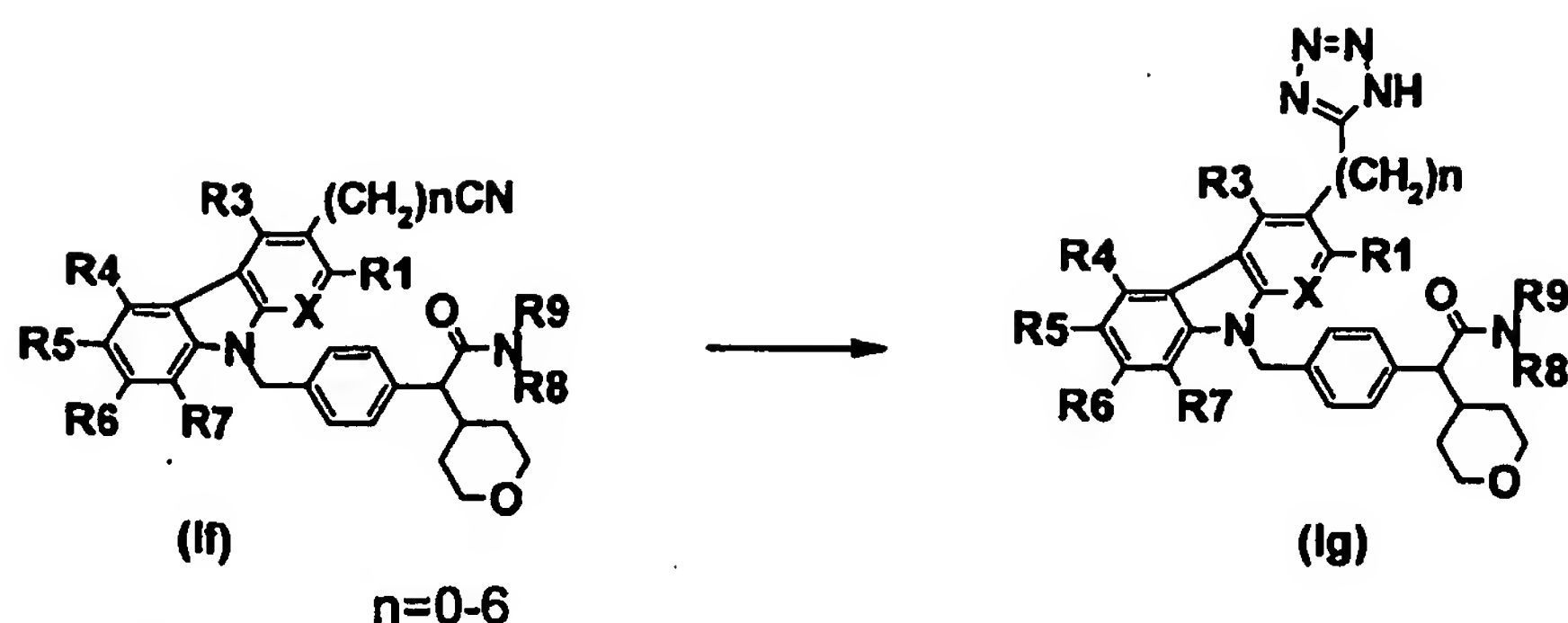
#### 第5製法



化合物(I)中、アミド化合物(Ie)は、第2製法により合成可能な(Ic)とアミン化合物(IIIa)との縮合反応により合成出来る。反応は第1製法に記載の方法に準じて実施することが出来る。

#### 第6製法





化合物(I)中、テトラゾール化合物(Ig)は、第1製法により合成可能なニトリル化合物(If)とアジド化剤を反応させることにより合成出来る。反応は、通常反応に関与しないトルエン、キシレン、ベンゼン等の有機溶媒中、加温下に行われる。アジド化剤としては、アジ化トリブチル錫、アジ化ナトリウム等が好適である。

本発明に用いられる化合物(I)又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する脂質低下作用増強剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製され、投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常経口投与の場合成人1日当たり0.01～500mg程度、非経口投与の場合成人1日当たり0.001～100mg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。

他の脂質低下剤は、その有効量の範囲内でその投与量を減じることができ、症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適量選択することができる。他の脂質低下剤は、本発明の脂質低下作用増強剤と合剤としてもよく、または、それぞれ別個に製剤化しておき、共に投与してもよい。

「共に」投与するとは、各薬剤を異なる日に投与すること、及び同時に投与することを意味する。

「異なる日に」投与するとは、一方の薬剤が相互に影響を及ぼす期間内に、他方の薬剤を投与することを意味する。影響を及ぼす期間は、薬剤の血中濃度の半減期等を参考に決定することができる。

「同時に」投与するとは、投与する薬剤の用法の範囲内で、同一の投与時期に投与されることを言う。例えば食後投与と定められている場合には、本発明の脂質低下作用増強剤と他の脂質低下剤は、食後投与の範囲内で、一時に投与され、或いは時間差を有し

て投与しても良い。また、両薬剤の1日投与回数が異なる場合であっても、いずれかの投与時に両薬剤を投与する場合には、「同時に」投与されるものとする。

投与方法は、その治療効果が増強される限りいずれでも良い。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与の例としては注射剤が代表的な投与方法であり、注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

以下に本発明の有効成分として用いられる化合物の製造例を製造例 1 乃至 186 として示す。本発明は、これらの製造例に何ら制限されるものではない。尚、製造例で用いられる原料化合物の製造方法は国際公開パンフレット WO03/101983 を参照することにより製造することができる。

製造例 1 : (-)-3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキシ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)プロパン酸エチル

WO03/101983 の参考例 64 で合成した(S)-(+)-(4-{[3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-*b*]インドール-9-イル]メチル}フェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸 2.0g を DMF 30ml に溶解し、室温にて 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)560mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC・HCl)780mg、1-(2-ピリジル)ピペラジン 680mg 及びトリエチルアミン 580mg を順次加え、同温度にて終夜攪拌する。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル 100ml を加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下にて留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノールの混合溶媒(100/1,v/v)にて溶出することにより、標記化合物 2.42g を淡黄色泡状物質として得た。これをエタノールより結晶化することにより、標記化合物 1.85g を無色結晶として得た。

製造例 2 : (+)-3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキシ-2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)プロパン酸ベンジル

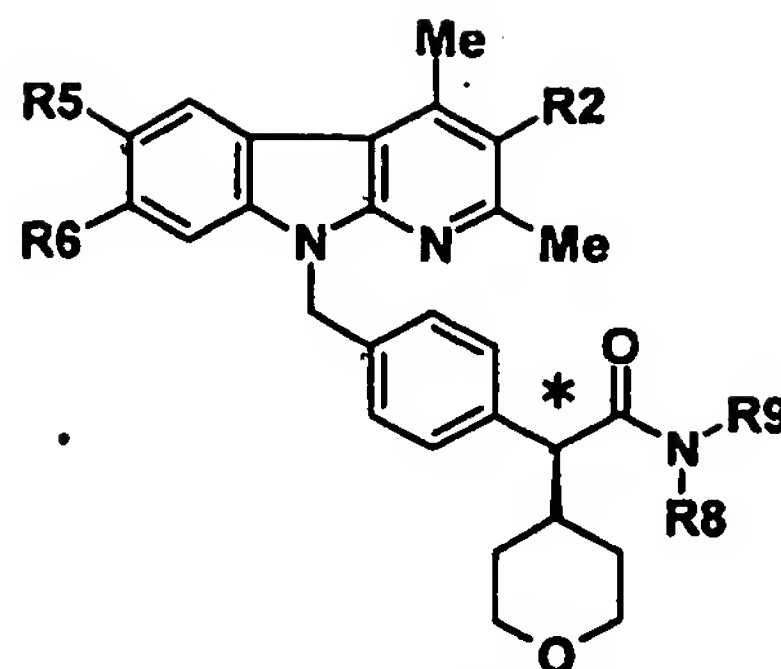
WO03/101983 の参考例 78 で合成した(S)-(+)-(4-{[3-(3-ベンジルオキシ-3-オキソプロピル)-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-*b*]インドール-9-イル]メチル}フェニル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸 1.8g を DMF 40ml に溶解し、室温にて HOBt 460mg、WSC・HCl 650mg、1-(n-プロピル)ピペラジン 二臭化水素酸塩 980mg 及びトリエチルアミン 930mg を順次加え、同温度にて 10 時間攪拌する。溶媒を減圧下に留去し、残渣に酢酸エチル 150ml を加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、有機層を

無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下にて留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノールの混合溶媒(20/1,v/v)にて溶出することにより、標記化合物 1.85g を無色泡状物質として得た。このうち、300mg をエタノールより結晶化することにより、標記化合物 148mg を無色結晶として得た。

製造例 1 と同様の方法により、Table 1 に示す化合物を合成した。

なお、表中、No.は製造例番号を、DATA は物性値を示す。

Table 1



No.	立体配置	R2	R5	R6	NR8R9	DATA
1	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	H		FAB-MS m/z: 674 (M <sup>+</sup> +1) [α] <sub>25</sub> , D=-25.6 (c=0.50, CHCl <sub>3</sub> )
2	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	H		FAB-MS m/z: 701 (M <sup>+</sup> +1) [α] <sub>25</sub> , D=9.5 (c=0.40, CHCl <sub>3</sub> )
3	S	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 518 (M <sup>+</sup> +1)
4	S	H	Cl	CF <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 620 (M <sup>+</sup> +1)
5	S	H	H	CO <sub>2</sub> Me	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 576 (M <sup>+</sup> +1)
6	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	H	NHNHPh	FAB-MS m/z: 681 (M <sup>+</sup> +1)
7	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 574 (M <sup>+</sup> +1)
8	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 618 (M <sup>+</sup> +1)
9	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 680 (M <sup>+</sup> +1) [α] <sub>25</sub> , D=-63.0 (c=1.00, DMF)
10	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Cl	CF <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 720 (M <sup>+</sup> +1)
11	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	H		FAB-MS m/z: 580 (M <sup>+</sup> +1)
12	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	H		FAB-MS m/z: 639 (M <sup>+</sup> +1) [α] <sub>25</sub> , D=10.0 (c=0.50, CHCl <sub>3</sub> )
13	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	H	H		FAB-MS m/z: 697 (M <sup>+</sup> +1)
14	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 589 (M <sup>+</sup> +1)
15	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 589 (M <sup>+</sup> +1)

製造例 16:(+)-3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸エチル 二塩酸塩

4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン 2.11g を DMF 40ml に溶解し、室温にて WO03/101983 の参考例 64 で合成した(S)-(+)-(4-{[3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2,4-



ジメチル-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-9-イル]メチル}フェニル)(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)酢酸 4.0g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(WSC・HCl)1.74g 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)1.23g を順次加え、同温度にて終夜撹拌する。反応液に酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。有機層を水、1.0M 塩酸及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下にて留去することにより、無色泡状物質を得た。得られた泡状物質を酢酸エチル 20ml に溶解し、室温にて塩化水素の 4M 酢酸エチル溶液 20ml を加え、1 時間撹拌する。反応液を減圧留去した後、酢酸エチルにて洗浄することにより、標記化合物 5.07g を無色固体として得た。

FAB-MS  $m/z$ :597( $M^++1$ )

製造例 17: (-)-3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(*S*)-2-オキシ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)プロパン酸

製造例 1 で合成した(-)-3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(*S*)-2-オキシ-2-(4-ピリジン-2-イルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)プロパン酸エチル 1.84g にメタノール 100ml、水 15ml を加え、無水炭酸カリウム 830mg を加え、70℃にて 3 時間撹拌する。氷冷後、1M 塩酸 5.95ml を加え、溶媒を減圧下に留去する。残渣にクロロホルムを加え、飽和食塩水にて洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルカラムクマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノールの混合溶媒(20/1,v/v)にて溶出することにより、標記化合物 1.8g を無色泡状物質として得た。これをエタノール続いてアセトンより順次結晶化することにより、標記化合物 710mg を無色結晶として得た。

製造例 18: (+)-3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(*S*)-2-オキシ-2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)プロパン酸

製造例 2 で合成した(+)-3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(*S*)-2-オキシ-2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール

-3-イル)プロパン酸ベンジル 1.96g をテトラヒドロフラン 50ml に溶解し、アルゴン気流下に 10%パラジウム-炭素 300mg を加えた。反応系内に水素ガスを導入し、室温にて終夜撹拌した。反応系内をアルゴンガスに置換後、セライトを用いて不溶物を濾去後、濾液を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール(20:1,v/v)の混合溶媒にて溶出することにより、標記化合物 1.75g を無色泡状物質として得た。これを酢酸エチル、エタノールより順次結晶化することにより、標記化合物 765mg を無色結晶として得た。

製造例 19： (-) -3-(9-{4-[(S)-(ベンジルカルバモイル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)プロパン酸

製造例 9 で合成した (-) -3-(9-{4-[(S)-(ベンジルカルバモイル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)プロパン酸ベンジル 3.2g をテトラヒドロフラン 120ml に溶解し、アルゴン気流下に 10%パラジウム-炭素 500mg を加えた。反応系内に水素ガスを導入し、室温にて 2 日間撹拌した。反応系内をアルゴンガスに置換後、セライトを用いて不溶物を濾去後、濾液を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノール(20:1,v/v)の混合溶媒にて溶出することにより、標記化合物 3.31g を無色泡状物質として得た。これをエタノールより結晶化することにより、標記化合物 2.58g を無色結晶として得た。

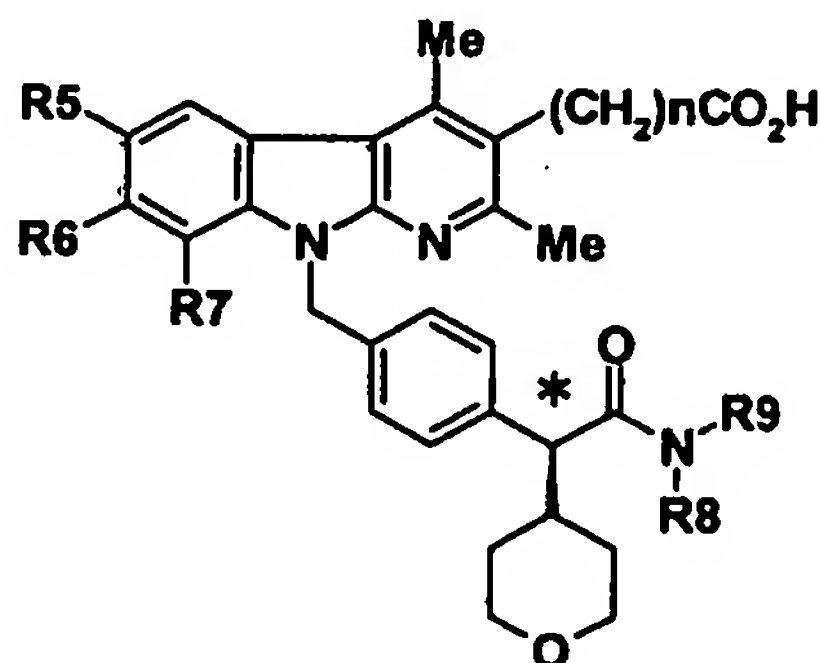
製造例 20： (+)-3-(9-{4-[(S)-2-(4-シクロプロピルメチルピペラジン-1-イル)-2-オキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル}プロパン酸

シクロプロピルアルデヒド 94mg を 1,2-ジクロロエタン 6ml に溶解し、製造例 16 で合成した(+)-3-(2,4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキシ-2-(ピラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)プロパン酸エチル二塩酸塩 300mg を加え、1 時間撹拌する。反応液に同温度にて水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 285mg を加え、1 時間撹拌する。反応液にクロロホルム及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出する。有機層を、飽和食塩水

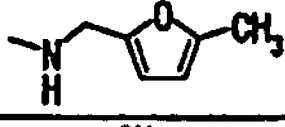
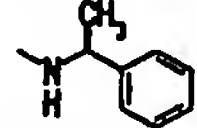
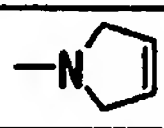
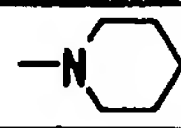
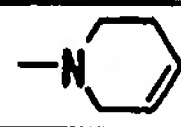
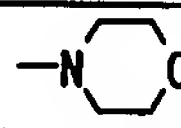
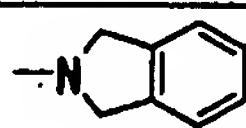
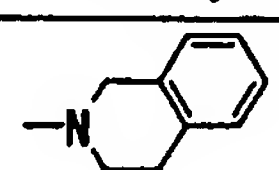


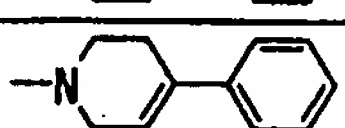
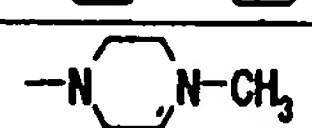
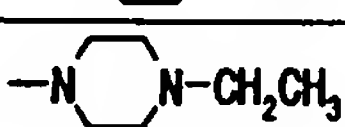
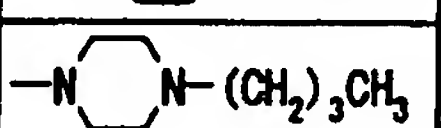
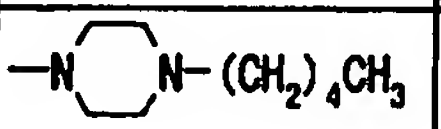
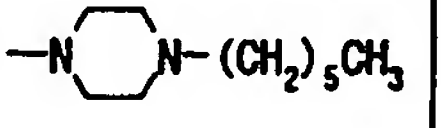
にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム：メタノールの混合溶媒(99/1,v/v)にて溶出することにより、無色泡状物質 261mg を得た。得られた泡状物質をメタノール 12ml 及び蒸留水 6 ml に溶解し、室温にて炭酸カリウム 196mg 加える。反応液を 80℃にて終夜撹拌した後、減圧留去する。残渣に 1 M 塩酸を 2.8ml 加え、クロロホルムにて抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル及び n-ヘキサンの混合溶媒で再結晶することにより、標記化合物 194mg を無色結晶として得た。

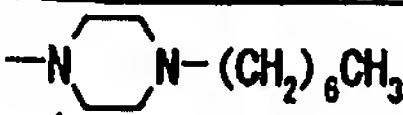
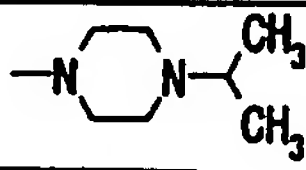
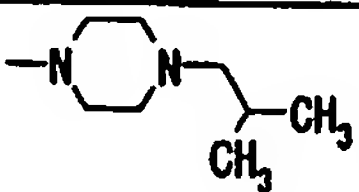
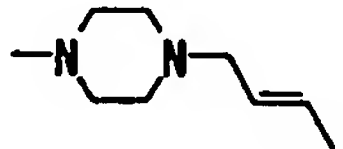




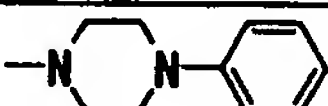
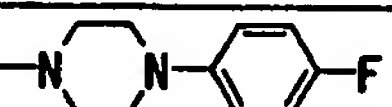


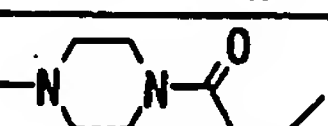
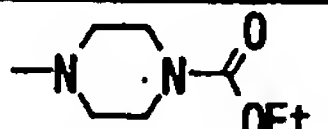
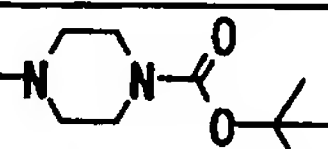
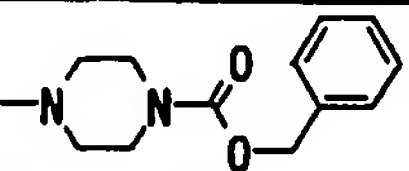
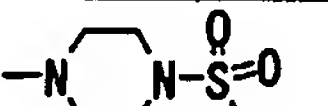
製造例 17,18,19 或いは製造例 20 と同様の方法により、下記 Table 2 に示す化合物を合成した。

Table 2



No.	立体配置	n	R5	R6	R7	NR8R9	DATA
17	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 646 (M <sup>+</sup> +1) [α] <sub>25</sub> , D=-23.9 (c=1.00, CHCl <sub>3</sub> )
18	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 611 (M <sup>+</sup> +1) [α] <sub>25</sub> , D=18.0 (c=1.00, CHCl <sub>3</sub> )
19	S	2	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 590 (M <sup>+</sup> +1) [α] <sub>25</sub> , D=-7.2 (c=0.50, DMF)
20	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 623 (M <sup>+</sup> +1) [α] <sub>25</sub> , D=16.3 (c=1.00, CHCl <sub>3</sub> )
21	S	2	H	H	H	NHNHPh	FAB-MS m/z: 591 (M <sup>+</sup> +1)
22	S	3	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 604 (M <sup>+</sup> +1)
23	S	2	F	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 608 (M <sup>+</sup> +1)
24	S	2	H	F	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 608 (M <sup>+</sup> +1)

No.	立体配置	n	R5	R6	R7	NR8R9	DATA
25	S	2	H	H	F	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 608 (M <sup>+</sup> +1)
26	S	2	Cl	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 624 (M <sup>+</sup> +1)
27	S	2	Cl	CF <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 692 (M <sup>+</sup> +1)
28	S	2	Me	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 604 (M <sup>+</sup> +1)
29	S	2	MeO	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 620 (M <sup>+</sup> +1)
30	S	2	H	CN	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 615 (M <sup>+</sup> +1)
31	S	2	H	CO <sub>2</sub> Me	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 648 (M <sup>+</sup> +1)
32	S	2	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (2-F-Ph)	FAB-MS m/z: 608 (M <sup>+</sup> +1)
33	S	2	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (2-Cl-Ph)	FAB-MS m/z: 625 (M <sup>+</sup> +1)
34	S	2	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (2-MeO-Ph)	FAB-MS m/z: 620 (M <sup>+</sup> +1)
35	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 594 (M <sup>+</sup> +1)
36	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 604 (M <sup>+</sup> +1)
37	S	2	H	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	FAB-MS m/z: 528 (M <sup>+</sup> +1)
38	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 552 (M <sup>+</sup> +1)
39	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 568 (M <sup>+</sup> +1)
40	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 564 (M <sup>+</sup> +1)
41	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 570 (M <sup>+</sup> +1)
42	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 602 (M <sup>+</sup> +1)
43	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 616 (M <sup>+</sup> +1)
44	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 582 (M <sup>+</sup> +1)
45	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 644 (M <sup>+</sup> +1)
46	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 642 (M <sup>+</sup> +1)
47	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 583 (M <sup>+</sup> +1)
48	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 597 (M <sup>+</sup> +1)
49	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 625 (M <sup>+</sup> +1)
50	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 639 (M <sup>+</sup> +1)
51	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 653 (M <sup>+</sup> +1)

No.	立体配置	n	R5	R6	R7	NR8R9	DATA
52	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 667 (M <sup>+</sup> +1)
53	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 611 (M <sup>+</sup> +1)
54	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 625 (M <sup>+</sup> +1)
55	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 623 (M <sup>+</sup> +1)
56	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 641 (M <sup>+</sup> +1)
57	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 623 (M <sup>+</sup> +1)
58	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 637 (M <sup>+</sup> +1)
59	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 651 (M <sup>+</sup> +1)
60	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 645 (M <sup>+</sup> +1)
61	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 663 (M <sup>+</sup> +1)
62	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 646 (M <sup>+</sup> +1)
63	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 652 (M <sup>+</sup> +1)
64	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 639 (M <sup>+</sup> +1)
65	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 641 (M <sup>+</sup> +1)
66	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 669 (M <sup>+</sup> +1)
67	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 703 (M <sup>+</sup> +1)
68	S	2	H	H	H		FAB-MS m/z: 661 (M <sup>+</sup> +1)

製造例 69 : (S)-(-)-N-ベンジル-2-(4-{[2,4-ジメチル-3-(3-ヒドロキシプロピル)-9H-ピリド  
[2,3-b]インドール-9-イル]メチル}フェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタ  
ミド



製造例 19 で合成した (-)-3-(9-{4-[(S)-(ベンジルカルバモイル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)プロパン酸 295mg をテトラヒドロフラン 10ml に溶解し、アルゴン気流下、0℃にてボラン-テトラヒドロフラン錯体の 1.0M テトラヒドロフラン溶液 3.0ml を加えた。室温にて 3.5 時間攪拌した後、水 15ml、炭酸カリウム 6.0g を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥する。溶媒を減圧下に留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/メタノール(50/1、v/v)にて溶出することにより、標記化合物 296mg を無色固体として得た。これをエタノールから結晶化することにより、標記化合物 217mg を結晶として得た。

FAB-MS  $m/z$ : 576( $M^+ + 1$ ),  $[\alpha]_D^{25}$ : 0,  $D$ : -72.0 ( $c$ : 1.00, DMF)

製造例 70 (±)-N-ベンジル-2-(4-{[3-(2-シアノエチル)-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-9-イル]メチル}フェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセタミド  
WO03/101983 の参考例 85 で合成した(±)-N-ベンジル-[2-(4-{[3-(2-シアノエチル)-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-9-イル]メチル}フェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノイル]カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 1.1g を 1,2-ジクロロエタン 10ml に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸 5ml を加え、3 時間攪拌する。反応液を減圧留去したのち、残渣に酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出する。有機層を蒸留水及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下にて留去する。残渣を酢酸エチルにて再結晶することにより、標記化合物 728mg を無色結晶として得た。

FAB-MS  $m/z$ : 571( $M^+ + 1$ )

製造例 71 : (±)-(9-{4-[ベンジルカルバモイル-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)酢酸ナトリウム  
WO03/101983 の参考例 83 で合成した(±)-(9-{4-[2-(ベンジル-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)酢酸メチル 500mg を酢酸エチル 5ml に溶解し、室温に

て塩化水素の 4M 酢酸エチル溶液 5ml を加え、2 時間攪拌する。反応液を減圧留去したのち、残渣をメタノール 5ml に溶解し、室温にて 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 3.6ml を加え、室温にて終夜攪拌する。反応液を減圧留去したのち、残渣に酢酸エチル及びクエン酸水溶液を加え、生じた無色固体をろ取する。ろ液を酢酸エチルにて抽出し、有機層を蒸留水及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下にて留去する。残渣に先にろ取した無色固体を混合し、酢酸エチルにて洗浄することにより、無色固体 240mg を得た。得られた無色固体 240mg をエタノール 5ml に溶解し、室温にて 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.41ml を加え、生じた固体をろ取乾燥することにより、標記化合物 185mg を無色固体として得た。

FAB-MS  $m/z$ :598( $M^+$ +1)

製造例 71 と同様の方法により、下記製造例 72 に示す化合物を合成した。

製造例 72 : (±)-(9-{4-[ベンジルカルバモイル-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)メチル]ベンジル}-2,4-ジメチル-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル)ブタン酸ナトリウム

FAB-MS  $m/z$ :626( $M^+$ +1)

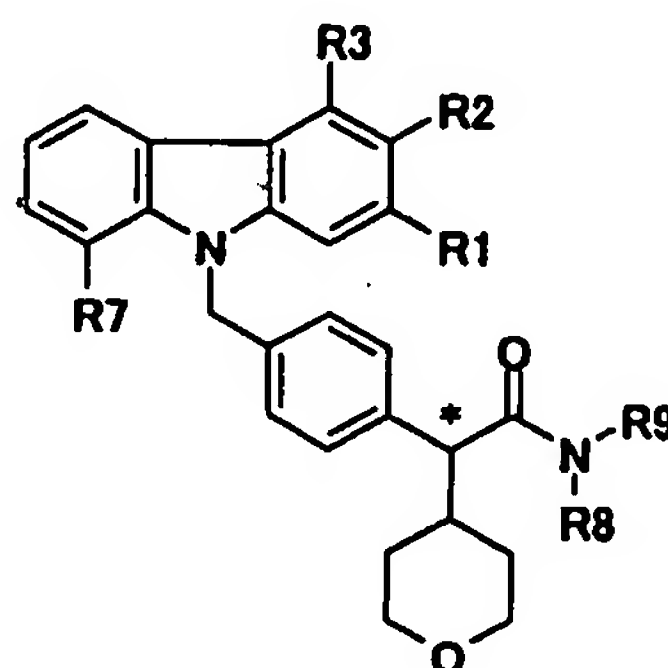
製造例 73 : (±)-*N*-ベンジル-2-[4-({2,4-ジメチル-3-[2-(1*H*-テトラゾール-5-イル)エチル]-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-9-イル}メチル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)アセタミド

アジド化トリブチル錫 1.45g をトルエン 5ml に溶解し、室温にて製造例 70 で合成した (±)-*N*-ベンジル-2-(4-{[3-(2-シアノエチル)-2,4-ジメチル-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-9-イル]メチル}フェニル)-2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)アセタミド 500mg を加え、加熱還流下終夜攪拌する。反応液に 1 M 塩酸 10ml 及び酢酸エチル 20ml を加える。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びクエン酸水を加え、生じた固体をろ取する。ろ液を酢酸エチルにて抽出した後、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。残渣に先にろ取した固体を混ぜ、熱ヘキサンにて洗浄する。得られた無色固体をエタノールで再結晶することにより、標記化合物 272mg を無色結晶として得た。

FAB-MS  $m/z$ :614( $M^+$ +1)

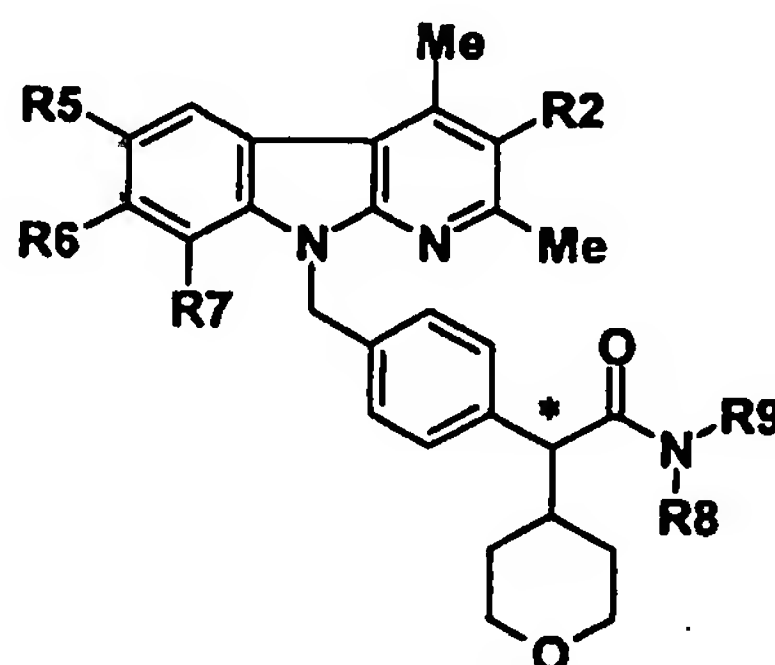
下記 Table 3、4 に示す化合物は、前述の WO03/101983 の参考例及び製造例化合物と同様の方法を用いて、或いは必要に応じて更に当業者が通常用いる操作を用いて合成した。

Table 3

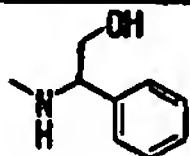
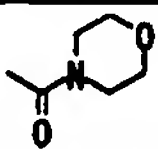
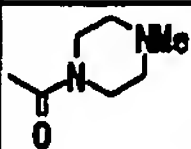
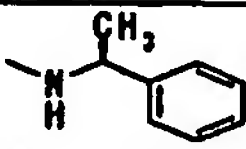
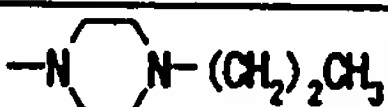
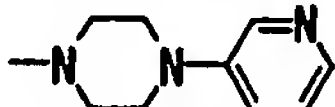
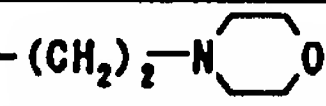


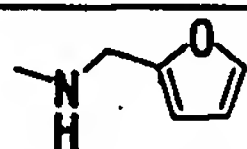
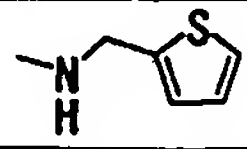
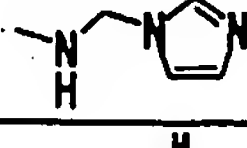
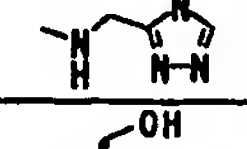
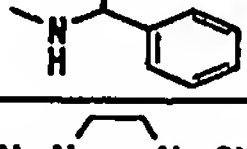

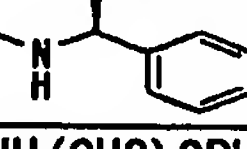
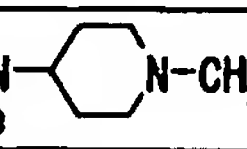
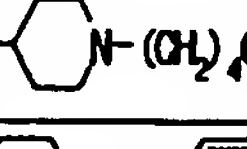
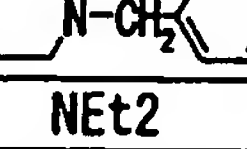
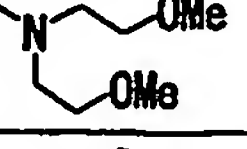
No.	立体配置	R1	R2	R3	R7	NR8R9	DATA
74	<i>S</i>	H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS <i>m/z</i> : 489 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)
75	<i>S</i>	H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (2-Py)	FAB-MS <i>m/z</i> : 490 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)
76	±	H	Cl	H	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS <i>m/z</i> : 581 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)
77	<i>S</i>	Me	H	Me	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS <i>m/z</i> : 517 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)
78	<i>S</i>	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS <i>m/z</i> : 575 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)
79	<i>S</i>	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Me	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS <i>m/z</i> : 547 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)
80	±	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS <i>m/z</i> : 559 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)

Table 4

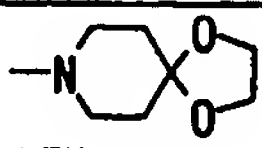
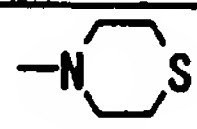

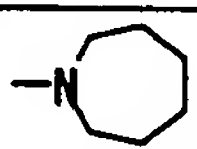
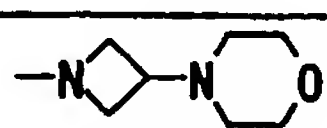
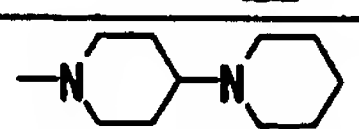
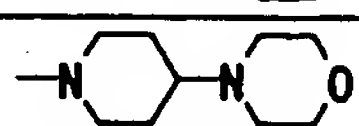

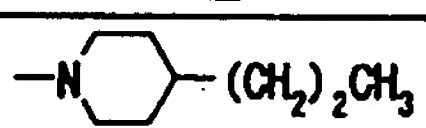
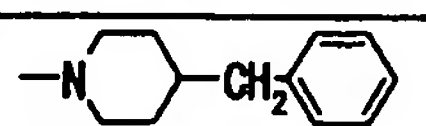
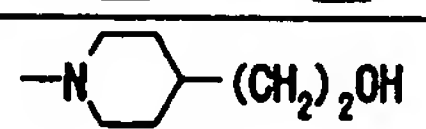

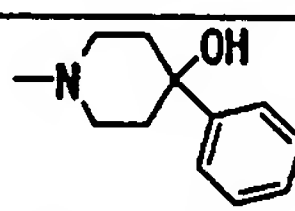
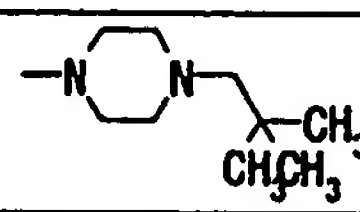
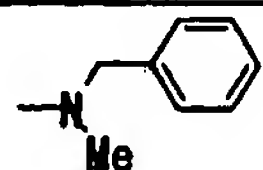
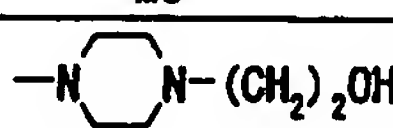
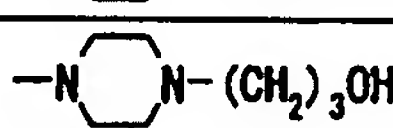
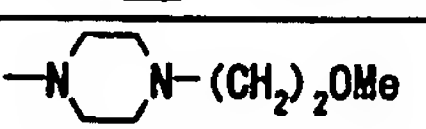
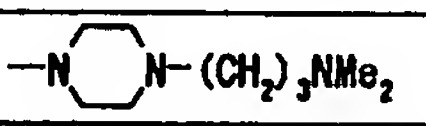
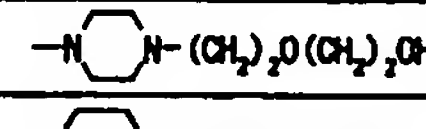
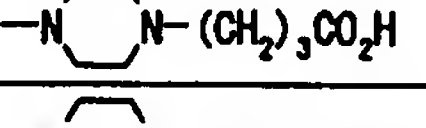
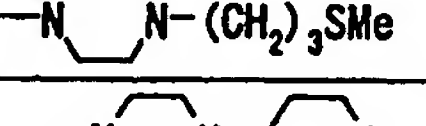



No.	立体配置	R2	R5	R6	R7	NR8R9	DATA
81	<i>S</i>	H	H	H	H		FAB-MS <i>m/z</i> : 596 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)
82	<i>S</i>	H	H	H	H		FAB-MS <i>m/z</i> : 590 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)
83	<i>S</i>	H	H	H	H		FAB-MS <i>m/z</i> : 564 ( <i>M</i> <sup>+</sup> +1)

No.	立体配置	R2	R5	R6	R7	NR8R9	DATA
84	S	H	H	H	H		FAB-MS m/z: 548 (M <sup>+</sup> +1)
85	S	H	H	CO <sub>2</sub> H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 562 (M <sup>+</sup> +1)
86	S	H	H		H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 635 (M <sup>+</sup> +1)
87	S	H	H		H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 644 (M <sup>+</sup> +1)
88	S	H	Cl	Cl	H		カラムでジastereoisomer分離 FAB-MS m/z: 600 (M <sup>+</sup> +1)
89	±	H	H	H	H	NHNHPh	FAB-MS m/z: 519 (M <sup>+</sup> +1)
90	±	H	Cl	Cl	H	NHNHPh	FAB-MS m/z: 587 (M <sup>+</sup> +1)
91	±	H	Cl	Cl	H	NHN (Me) Ph	FAB-MS m/z: 560 (M <sup>+</sup> +1)
92	±	H	Cl	Cl	H	NHNH (2-Py)	FAB-MS m/z: 547 (M <sup>+</sup> +1)
93	±	H	Cl	Cl	H	NHN (Me) (2-Py)	FAB-MS m/z: 561 (M <sup>+</sup> +1)
94	±	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	NHNHPh	FAB-MS m/z: 621 (M <sup>+</sup> +1)
95	±	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	NHN (Me) Ph	FAB-MS m/z: 635 (M <sup>+</sup> +1)
96	±	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	NHNH (2-Py)	FAB-MS m/z: 622 (M <sup>+</sup> +1)
97	±	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	NHN (Me) (2-Py)	FAB-MS m/z: 636 (M <sup>+</sup> +1)
98	S	H	H	H	H	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	FAB-MS m/z: 456 (M <sup>+</sup> +1)
99	S	H	H	H	H		FAB-MS m/z: 539 (M <sup>+</sup> +1)
100	S	H	H	H	H		FAB-MS m/z: 574 (M <sup>+</sup> +1)
101	±	CO <sub>2</sub> Et	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 590 (M <sup>+</sup> +1)
102	±	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 562 (M <sup>+</sup> +1)
103	±	CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 548 (M <sup>+</sup> +1)
104	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 631 (M <sup>+</sup> +1)
105	±	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONHMe	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 603 (M <sup>+</sup> +1)
106	±	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 617 (M <sup>+</sup> +1)
107	±	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	F	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 626 (M <sup>+</sup> +1)
108	±	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	F	H	F	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 624 (M <sup>+</sup> +1)
109	±	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 604 (M <sup>+</sup> +1)
110	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NHCH <sub>3</sub>	FAB-MS m/z: 514 (M <sup>+</sup> +1)
111	±	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	F	H	F	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 626 (M <sup>+</sup> +1)
112	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	Cl	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 624 (M <sup>+</sup> +1)
113	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Me	H	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 604 (M <sup>+</sup> +1)
114	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	Me	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 604 (M <sup>+</sup> +1)
115	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	CF <sub>3</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 658 (M <sup>+</sup> +1)
116	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 697 (M <sup>+</sup> +1)
117	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (3-F-Ph)	FAB-MS m/z: 608 (M <sup>+</sup> +1)
118	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (4-F-Ph)	FAB-MS m/z: 608 (M <sup>+</sup> +1)

No.	立体配置	R2	R5	R6	R7	NR8R9	DATA
119	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (2,4-F <sub>2</sub> -Ph)	FAB-MS m/z: 626 (M <sup>+</sup> +1)
120	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (3-Cl-Ph)	FAB-MS m/z: 625 (M <sup>+</sup> +1)
121	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (3-MeO-Ph)	FAB-MS m/z: 620 (M <sup>+</sup> +1)
122	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NHCH <sub>2</sub> (2-Py)	FAB-MS m/z: 591 (M <sup>+</sup> +1)
123	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 580 (M <sup>+</sup> +1)
124	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 596 (M <sup>+</sup> +1)
125	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 608 (M <sup>+</sup> +1)
126	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 581 (M <sup>+</sup> +1)
127	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 620 (M <sup>+</sup> +1)
128	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 598 (M <sup>+</sup> +1)
129	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 687 (M <sup>+</sup> +1)
130	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	FAB-MS m/z: 604 (M <sup>+</sup> +1)
131	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	FAB-MS m/z: 558 (M <sup>+</sup> +1)
132	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N <sub>1</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	FAB-MS m/z: 613 (M <sup>+</sup> +1)
133	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N <sub>1</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	FAB-MS m/z: 627 (M <sup>+</sup> +1)
134	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHPh	FAB-MS m/z: 619 (M <sup>+</sup> +1)
135	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(2-Py)	FAB-MS m/z: 620 (M <sup>+</sup> +1)
136	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	FAB-MS m/z: 572 (M <sup>+</sup> +1)
137	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	FAB-MS m/z: 556 (M <sup>+</sup> +1)
138	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 611 (M <sup>+</sup> +1)
139	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 653 (M <sup>+</sup> +1)
140	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 673 (M <sup>+</sup> +1)
141	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	NEt <sub>2</sub>	FAB-MS m/z: 556 (M <sup>+</sup> +1)
142	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 616 (M <sup>+</sup> +1)
143	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	-N <sub>1</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	FAB-MS m/z: 554 (M <sup>+</sup> +1)
144	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	-N <sub>1</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	FAB-MS m/z: 572 (M <sup>+</sup> +1)
145	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H	-N <sub>1</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C=O	FAB-MS m/z: 582 (M <sup>+</sup> +1)



No.	立体 配置	R2	R5	R6	R 7	NR8R9	DATA
146	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 626 (M <sup>+</sup> +1)
147	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 586 (M <sup>+</sup> +1)
148	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 618 (M <sup>+</sup> +1)
149	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 582 (M <sup>+</sup> +1)
150	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 625 (M <sup>+</sup> +1)
151	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 651 (M <sup>+</sup> +1)
152	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 653 (M <sup>+</sup> +1)
153	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 584 (M <sup>+</sup> +1)
154	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 610 (M <sup>+</sup> +1)
155	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 658 (M <sup>+</sup> +1)
156	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 612 (M <sup>+</sup> +1)
157	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 611 (M <sup>+</sup> +1)
158	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 660 (M <sup>+</sup> +1)
159	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 639 (M <sup>+</sup> +1)
160	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 604 (M <sup>+</sup> +1)
161	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 613 (M <sup>+</sup> +1)
162	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 627 (M <sup>+</sup> +1)
163	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 627 (M <sup>+</sup> +1)
164	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 654 (M <sup>+</sup> +1)
165	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 657 (M <sup>+</sup> +1)
166	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 656 (M <sup>+</sup> +1)
167	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 657 (M <sup>+</sup> +1)
168	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 653 (M <sup>+</sup> +1)

No.	立体 配置	R2	R5	R6	R 7	NR8R9	DATA
169	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 668 (M <sup>+</sup> +1)
170	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 659 (M <sup>+</sup> +1)
171	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 646 (M <sup>+</sup> +1)
172	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 647 (M <sup>+</sup> +1)
173	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 647 (M <sup>+</sup> +1)
174	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 653 (M <sup>+</sup> +1)
175	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 655 (M <sup>+</sup> +1)
176	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 697 (M <sup>+</sup> +1)
177	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 675 (M <sup>+</sup> +1)
178	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 689 (M <sup>+</sup> +1)
179	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 701 (M <sup>+</sup> +1)
180	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 583 (M <sup>+</sup> +1)
181	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 625 (M <sup>+</sup> +1)
182	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 625 (M <sup>+</sup> +1)
183	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 597 (M <sup>+</sup> +1)
184	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 625 (M <sup>+</sup> +1)
185	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 660 (M <sup>+</sup> +1)
186	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	H	H		FAB-MS m/z: 651 (M <sup>+</sup> +1)

上述の製造例化合物のうち、特に記載の無いものはフリー体（遊離酸又は遊離塩基）

として合成した。尚、下記に製造例番号を示す化合物は、HCl 或いはフマル酸の塩として合成した。

( HCl 塩 ) : 製造例 3,4,7,8,10,22,27,32,35,75,84,88,89,90,91,92,93,94,95,96, 97,101,102,103,107,108,109,110,111,113,119,120,123,124,132,133,134,136,137, 138, 185

(フマル酸) : 製造例 99

#### (実施例)

本発明の脂質低下作用増強効果を以下の試験により確認した。

#### 実施例 1 スタチン系薬剤に対する作用

被検化合物として製造例 18 の化合物を用い、脂質低下剤としてアトルバスタチン及びシンバスタチンを用いた。

Hartleyモルモット(雄性, 5週齢)に各被験物質の0.5%メチルセルロース懸濁液を1日1回2週間反復経口投与した(5 ml/kg)。最終投与後絶食し, 6時間後に採血を行った。血漿中TC、HDL-C、TGを日立7250自動分析装置を用いて測定した。

結果を図1乃至4に示す。

なお、図1及び2の記号は以下の意味を示す。

\* :  $p < 0.05$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  vs 対照 (Dunnett's test).

aa :  $p < 0.01$  vs アトルバスタチン 10 mg/kg,      bb :  $p < 0.01$  vs アトルバスタチン 30 mg/kg  
(Student's t-test).

図3及び4の記号は以下の意味を示す。

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  vs 対照 (Dunnett's test).

a :  $p < 0.05$ , aa :  $p < 0.01$  vs シンバスタチン 10 mg/kg,

b :  $p < 0.05$ , bb :  $p < 0.01$  vs シンバスタチン 30 mg/kg (Student's t-test)

製造例 18 は、各薬剤単独のコレステロールの低下率及び／又はトリグリセライドの低下率の総和を超える低下作用を示した。特にトリグリセライドに対しては顕著に優れた低下作用を示した。

上記の結果により、本発明の有効成分は、共に投与される他のスタチン系薬剤のコレ

ステロール（特に non-HDL コレステロール低下作用）及び／又はトリグリセライド低下作用を相乗的に増強することが確認され、特にトリグリセリドに対する低下作用を顕著に増強することが確認された。

## 実施例 2 フィブレート系薬剤に対する作用

被検化合物として製造例 18 の化合物を用い、脂質低下剤としてフェノフィブラートを用いて試験を行った。

SD ラット（雄性、6 週齢）に 68%ショ糖含有食を 3 週間与えた。ショ糖食開始 2 週目に血中脂質パラメーターに差がないように群分けを行い、各被験物質の 0.5%メチルセルロース懸濁液を 1 日 1 回 1 週間反復経口投与した (10 ml/kg)。最終投与後絶食し、6 時間後に採血を行った。血漿中 TC, HDL-C, TG を日立 7250 自動分析装置を用いて測定した。

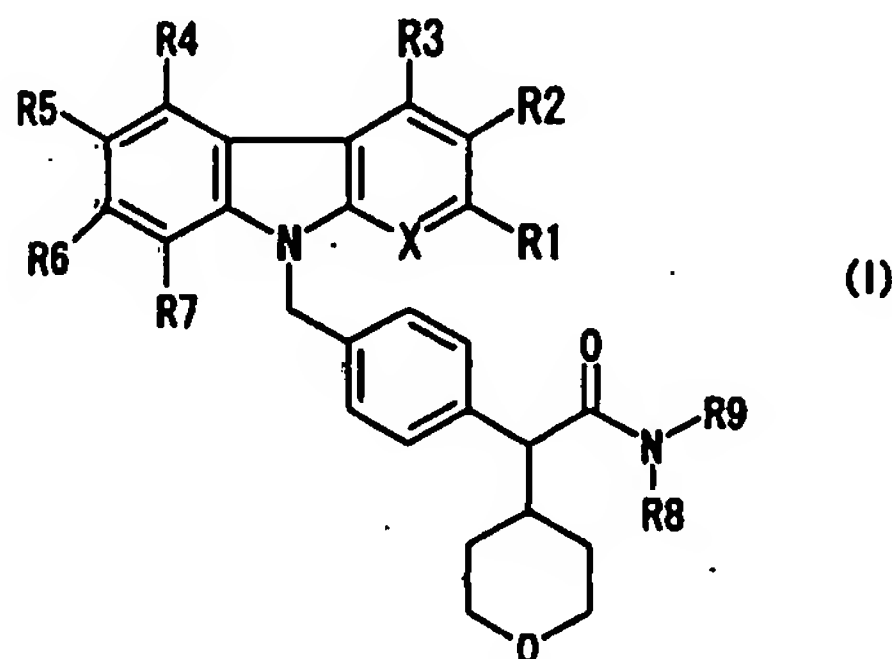
以上の実施例により、本発明の有効成分は、同時に投与される脂質低下剤の投与量を低下させることができ、或いは、好ましい作用を増強する薬剤として有用であることを確認した。

## 産業上の利用可能性

本発明の脂質低下増強剤は、他の脂質低下剤と同時又は別個に投与することにより、脂質低下作用、特に non-コレステロール及び／又はトリグリセライド低下作用の増強作用を有することから、家族性高コレステロール血症や、糖尿病を合併した高脂血症等の難治性高脂血症の治療剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるテトラヒドロピラン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、他の脂質低下剤と共に投与される脂質低下作用増強剤。



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

$R^1$  及び  $R^3$  : 同一又は異なって、H、又は低級アルキル

$R^2$  : H、ハロゲン、 $R^a$ -低級アルキル-、又は  $R^{20}O-CO-$

$R^a$  : H、 $R^{21}O-CO-$ 、 $R^{22}R^{23}N-$ 、 $R^{24}R^{25}N-CO-$ 、 $R^{26}O-$ 、シアノ、又は置換されてもよいヘテロ環-

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異なって、H、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アルキル- $O-$ 、 $R^{21}O-CO-$ 低級アルキル-、 $R^{27}-CO-$ 、又は  $R^{28}R^{29}N-S(O)_2-$

$R^8$  及び  $R^9$  : 同一又は異なって、H、低級アルキル、 $R^{30}$ -低級アルキル-、 $R^{31}R^{32}N-$ 、置換されてもよいヘテロ環-、又は  $R^{33}R^{34}R^{35}C-$

但し、 $R^8$  及び  $R^9$  は一体となって置換されてもよいヘテロ環を形成してもよい。

$X$  : N、又は  $CR^{36}$

$R^{20}$ 、 $R^{22}$  乃至  $R^{26}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{35}$ 、及び  $R^{36}$  : 同一又は異なって、H、又は低級アルキル

$R^{21}$  : H、低級アルキル、又はアリール-低級アルキル-

$R^{27}$  :  $HO-$ 、低級アルキル- $O-$ 、又は置換されてもよいヘテロ環-

$R^{30}$  : 置換されてもよいアリール、置換されてもよいヘテロ環-、又は低級アルキル- $O-$

$R^{31}$  : 置換されてもよいアリール、又は置換されてもよいヘテロ環-



R<sup>33</sup> : HO-低級アルキル-, 又は置換されてもよいヘテロ環-低級アルキル-

R<sup>34</sup> : 置換されてもよいアリール)

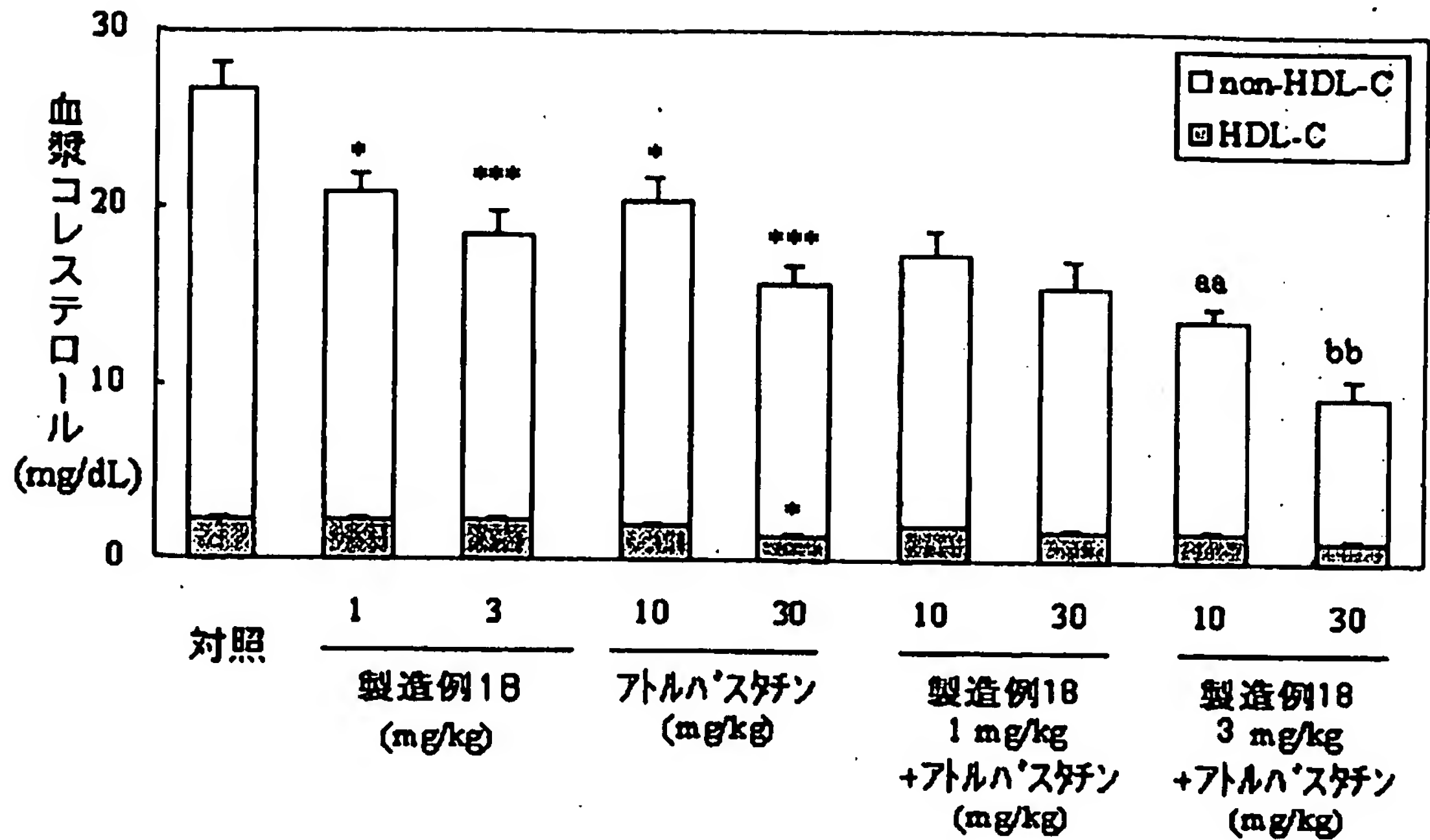
2. 他の脂質低下剤が、HMG-CoA還元酵素阻害剤又はフィブレート系薬剤から選択される薬剤であるである請求の範囲2記載の剤。

3. 他の脂質低下剤が、アトルバスタチン又はシンバスタチンから選択される薬剤である請求の範囲4記載の剤。

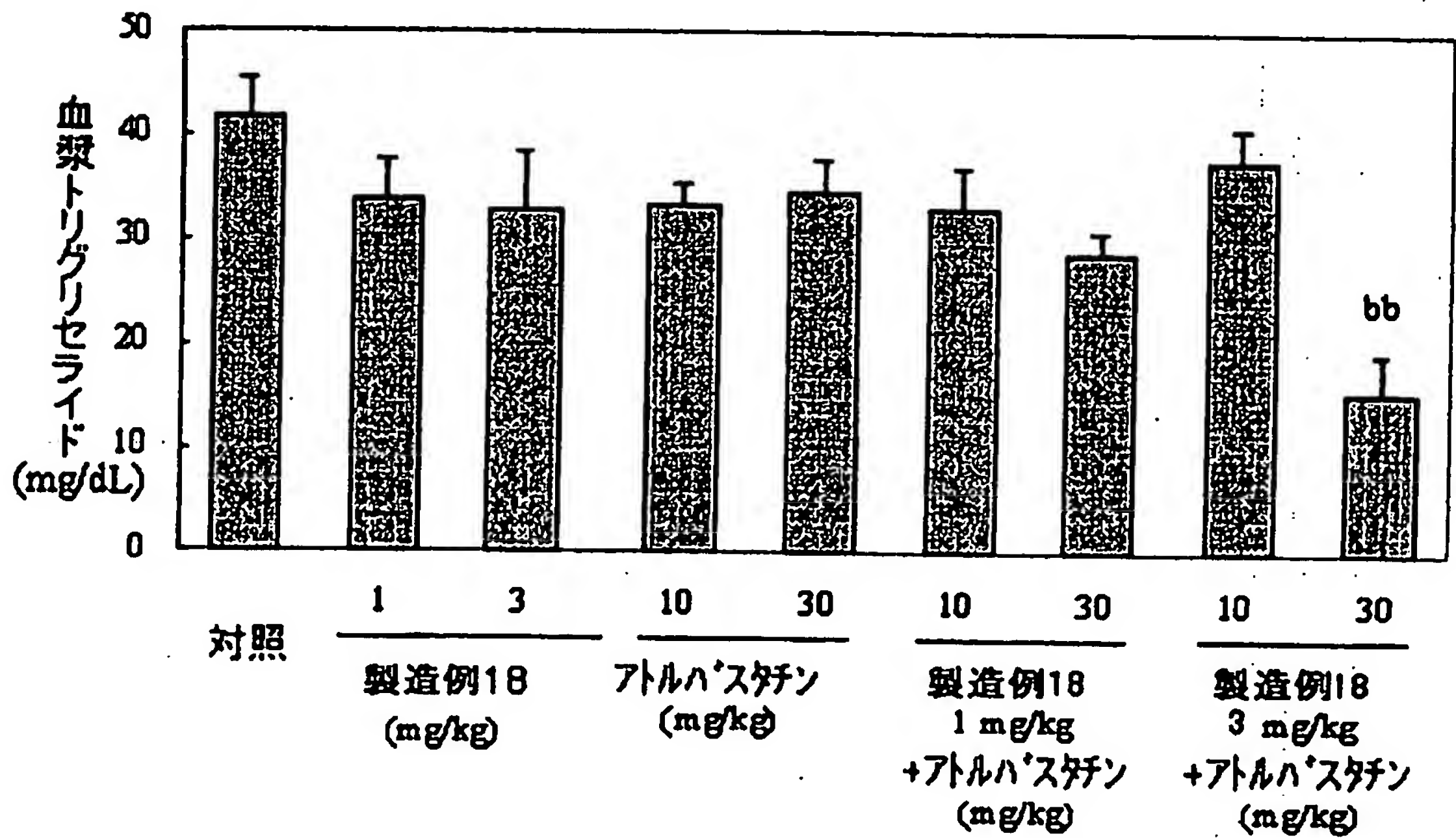
4. 3-(2, 4-ジメチル-9-{4-[(S)-2-オキソ-2-(4-プロピルピペラジン-1-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル}-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル)プロピオン酸又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する請求の範囲1乃至3記載の剤。

5. 請求の範囲1記載の剤、及び他の脂質低下剤をそれぞれ別個に包装したものを組み合わせて包装したキット。

第 1 図



第 2 図





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017899

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/403, 31/40, 31/366, 45/00, 31/437, 31/438//  
C07D405/10, 471/04, 519/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/403, 31/40, 31/366, 45/00, 31/437, 31/438,  
C07D405/10, 471/04, 519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-155080 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 May, 2002 (28.05.02), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1-5
Y	WO 2000/071502 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 November, 2000 (30.11.00), Full text; particularly, Claims (Family: none)	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 February, 2005 (10.02.05)

Date of mailing of the international search report  
01 March, 2005 (01.03.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017899

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-036349 A (Bayer AG.), 10 September, 1998 (10.09.98), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0108] to [0126] & EP 802197 A1 & US 6194424 B1 & DE 19615119 A	1-5
Y	JP 08-225526 A (Bayer AG.), 03 September, 1996 (03.09.96), Full text; particularly; Claims; Par. Nos. [0045] to [0062] & EP 705831 A2 & US 5684014 A & DE 4435477 A & CN 1130631 A & KR 355986 B & CA 2159546 A	1-5
Y	JP 2002-155083 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 May, 2002 (28.05.02), Full text; particularly; Claims; examples 30 to 40; table 18, Nos. 26 to 33; table 19, compound Nos. 50 to 53, 57 to 60 (Family: none)	1-5
Y	WO 2001/074817 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), Full text; particularly, Claims & JP 2001-572507 A & AU 200144635 A	1-5
Y	JP 10-045759 A (Bayer AG.), 17 February, 1998 (17.02.98), Full text; particularly, Claims & EP 799829 A1 & US 5952498 A & DE 19613549 A & CN 1330065 A & KR 97069988 A & CA 2201435 A	1-5
P,X	WO 2003/101983 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 December, 2003 (11.12.03), Full text; particularly, Claims & EP 1367058 A1	1-5



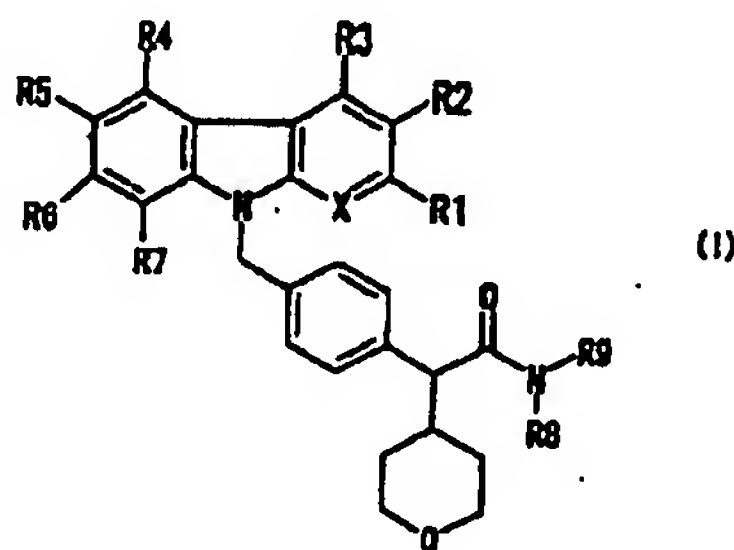
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. A61K31/403, 31/40, 31/366, 45/00, 31/437, 31/438 // C07D405/10, 471/04, 519/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. A61K31/403, 31/40, 31/366, 45/00, 31/437, 31/438, C07D405/10, 471/04, 519/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-155080 A (山之内製薬株式会社) 2002. 05. 28 全文、特に特許請求の範囲参照 (ファミリーなし)	1-5
Y	WO 2000/071502 A1 (山之内製薬株式会社) 2000. 11. 30 全文、特に特許請求の範囲参照 (ファミリーなし)	1-5
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10. 02. 2005	国際調査報告の発送日 01. 3. 2005	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 9638

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-036349 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1998. 02. 10 全文、特に特許請求の範囲、段落【0108】～【0126】参照 &EP 802197 A1 &US 6194424 B1 &DE 19615119 A	1-5
Y	JP 08-225526 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1996. 09. 03 全文、特に特許請求の範囲、段落【0045】～【0062】参照 &EP 705831 A2 &US 5684014 A &DE 4435477 A &CN 1130631 A &KR 355986 B &CA 2159546 A	1-5
Y	JP 2002-155083 A (山之内製薬株式会社) 2002. 05. 28 全文、特に特許請求の範囲、実施例30～40、表18のNo. 26～33、表19の化合物No. 50～53、57～60参照 (ファミリーなし)	1-5
Y	WO 2001/074817 A1 (山之内製薬株式会社) 2001. 10. 11 全文、特に特許請求の範囲参照 &JP 2001-572507 A &AU 200144635 A	1-5
Y	JP 10-045759 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1998. 02. 17 全文、特に特許請求の範囲参照 &EP 799829 A1 &US 5952498 A &DE 19613549 A &CN 1330065 A &KR 97069988 A &CA 2201435 A	1-5
PX	WO 2003/101983 A1 (山之内製薬株式会社) 2003. 12. 11 全文、特に特許請求の範囲参照 &EP 1367058 A1	1-5

## 第IV欄 要約 (第1ページの5の続き)

本発明の目的は、優れたアポB関連リポプロテインの分泌阻害作用を有し、他の脂質低下剤の脂質低下作用を増強する薬剤、即ち脂質低下作用増強剤の提供である。

下記一般式 (I)



(式中の記号は請求の範囲に記載のとおりである。)で示されるテトラヒドロピランを有する誘導体が強いアポB関連リポプロテイン分泌阻害活性を有し、他の脂質低下剤と共に用いることにより、その脂質低下作用を増強できることを見出し、本発明を完成した。

本発明の医薬は、他の脂質低下剤と同時に用いられることにより、脂質低下作用増強剤として家族性高コレステロール血症や、糖尿病を合併した難治性高脂血症の治療剤として有用である。